

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

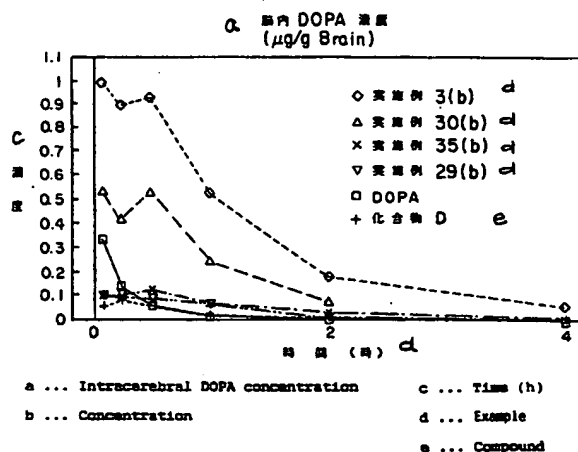
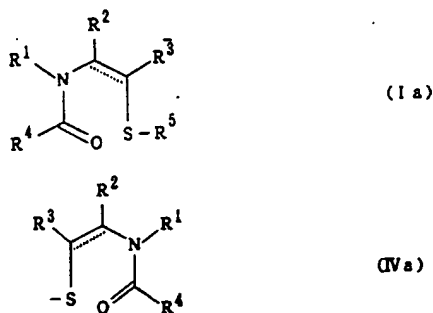


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07C 323/41, C07D 239/42 C07D 405/12, A61K 47/20 A61K 47/22		A1	(11) 国際公開番号 WO 94/03424
		(43) 国際公開日 1994年2月17日 (17.02.1994)	
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01075 (22) 国際出願日 1993年7月30日 (30. 07. 93)		石原比呂之 (ISHIHARA, Hiroshi) [JP/JP] 〒277 千葉県柏市高田590-5 田口ハイッ203 Chiba, (JP) 瀬能敬司 (SENOU, Takashi) [JP/JP] 〒120 東京都足立区綾瀬4-14-1 アーバンフロッツ203 Tokyo, (JP)	
(30) 優先権データ 特願平4/203897 1992年7月30日 (30. 07. 92) JP 特願平4/203994 1992年7月30日 (30. 07. 92) JP		(74) 代理人 弁理士 佐藤一雄, 外 (SATO, Kazuo et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo, (JP)	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 ディ・ディ・エス研究所 (DRUG DELIVERY SYSTEM INSTITUTE, LTD.) [JP/JP] 〒150 東京都渋谷区渋谷二丁目17番5号 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), PT (欧州特許), SE (欧州特許), US.	
(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 石倉豊昭 (ISHIKURA, Toyooki) [JP/JP] 〒270-01 千葉県流山市江戸川台東3-1592-33 ハイッ江戸川台A-202 Chiba, (JP) 伊藤照臣 (ITO, Teruomi) [JP/JP] 〒270 千葉県松戸市新松戸6-89 ライオンズマンション新松戸104 Chiba, (JP) 加藤 隆 (KATOH, Takashi) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市稲荷前9-7 つくばね第2家201号室 Ibaraki, (JP) 堀江和敏 (HORIE, Kazutoshi) [JP/JP] 〒270-01 千葉県流山市美原一丁目1232-2 ベルクレール江戸川台207 Chiba, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : COMPOUND CAPABLE OF INTRACEREBRAL RESIDENCE AND USE THEREOF

(54) 発明の名称 脳内滞留性化合物およびその用途

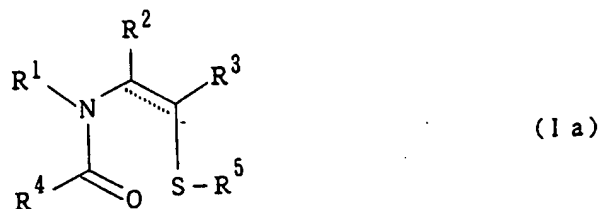


(57) Abstract

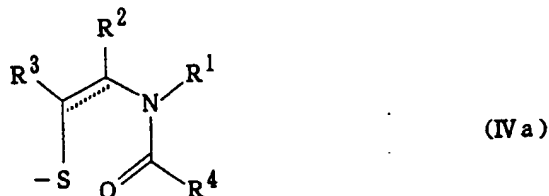
A group of novel compounds which can pass through the blood-brain barrier (BBB) with a drug carried thereon and reside in the brain to release the drug and a group of known compounds having the above characteristics. More specifically, a compound represented by general formula (Ia) and a salt thereof, wherein R¹ represents hydroxy, carbonyl, amino which may be substituted by C₁-C₆ alkyl, R² represents hydrogen or C₁-C₆ alkyl which may be substituted by a 5- to 7-membered saturated heterocyclic group, R³ represents hydrogen or C₁-C₆ alkyl, R⁴ represents hydrogen or C₁-C₆ alkyl, R⁵ represents amino acid residue, or -S-R⁶ or -CO-R⁶ (wherein R⁶ represents C₁-C₁₄ alkyl which may be substituted by a 5- to 7-membered saturated heterocyclic group, C₁-C₁₄ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, aryl or a 5- to 7-membered saturated ring group), or a group represented by general formula (IVa), wherein R¹, R², R³ and R⁴ are each as defined above, and symbol represents either a single or a double bond, provided that at least one of R¹, R³ and R⁵ represents hydroxy, carboxy or amino.

(57) 要約 本発明によれば、薬物を担持したまま血液脳関門（BBB）を通過し、かつ、脳内に滞留して薬物を放出可能な新規化合物群およびそれに加えて上記性質を有する公知の化合物群が提供される。

下記的一般式（I a）で表される化合物およびその塩。



（式中、 R^1 は、水酸基、カルボキシル基、アミノ基（このアミノ基は $C_1 \sim 6$ アルキル基で置換されていてもよい）または 5～7 員の複素飽和環で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル基を表し、 R^2 は水素原子または $C_1 \sim 6$ アルキル基を表し、 R^3 は水素原子、または水酸基で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル基を表し、 R^4 は水素原子または $C_1 \sim 6$ アルキル基を表し、 R^5 はアミノ酸残基または基 $-S-R^6$ または基 $-CO-R^6$ （ここで、 R^6 は 5～7 員の複素飽和環で置換されていてもよい $C_1 \sim 14$ アルキル基、 $C_2 \sim 6$ アルケニル基、アリール基または 5～7 員の飽和環を表す）、を表わすか、または、下記の式（IV a）で表わされる基：



（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記と同じ意味を表す）

は単結合または二重結合を表し、但し、 R^1 、 R^3 および R^5 の少なくとも 1 つの基は水酸基、カルボキシル基またはアミノ基を有する）。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を固定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CN 中国

CS チェッコスロヴァキア
CZ チェッコ共和国
DE ドイツ
DK デンマーク
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国

KR 大韓民国
KZ カザフスタン
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュー・ジーランド

PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア共和国
SN セネガル
TD チャド
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国
UZ ウズベキスタン共和国
VN ヴェトナム

明 細 書

脳内滞留性化合物およびその用途

発 明 の 背 景産業上の利用分野

本発明は薬物を担持したまま血液脳関門（BBB）を通過し、かつ、脳内に滞留して薬物を放出することが可能な脳内滞留性化合物およびその用途に関する。

従来技術

脳組織・細胞と血液成分との間はきわめて密に結合した脳毛細血管により隔離されており（血液脳関門）、換言すれば、この両者間の物質の出入りに厳密な制限がなされていることにより脳は保護されているといえる。しかし、それゆえに、全身的に投与された薬物はこのBBBによって遮断され、脳内に到達できない場合がある。

一般に、BBBを介した物質の透過性はその物質の脂溶性と相関があり、BBBを透過しにくい薬物の脳移行性を増大させるために、いくつかの脂溶性プロドラッグが合成されている。一方、脳には脳内の老廃物および薬物を積極的に血液側にくみ出す機構も備えている。従って主として脂溶性の付与により脳内移行性を増大させるだけの従来型のプロドラッグではその薬物濃度の維持や薬効発現に限界があるといえる（Rahimy, M.H., et al., P

harm.Res.,10(1990)1061-1067)。つまり、薬物を静脈内注射により脳内に送達させて薬効を持続させようとするときには、BBBを薬物が通過し、かつ、脳内に薬物が滞留するような工夫が必要である。

このような課題を解決するために、Bodor (フロリダ大学) らは、 $\text{NAD}^+ - \text{NADH}$ 酸化還元系を利用するジヒドロピリジン (dihydropyridine) 系プロドラッグを発案した (Bodor, N., et al., Science, 214(1981)1370-1372)。この脂溶性誘導体は細胞内に取り込まれると主として NAD^+ 酸化系により酸化されて pyridinium カチオンになり、その膜透過性が減少し、脳内に滞留する。薬物を担う pyridinium カチオンはその薬物を徐々に放出するので、この方法は優れた脳内滞留性の薬物送達システムといえる。彼らはすでに 20 数種類にわたる化合物 (薬物) でこれを実証している。しかしながら、ジヒドロピリジン誘導体はそれ自身が酸化され易く、合成後に空気酸化等によりその品質が低下するおそれがある。

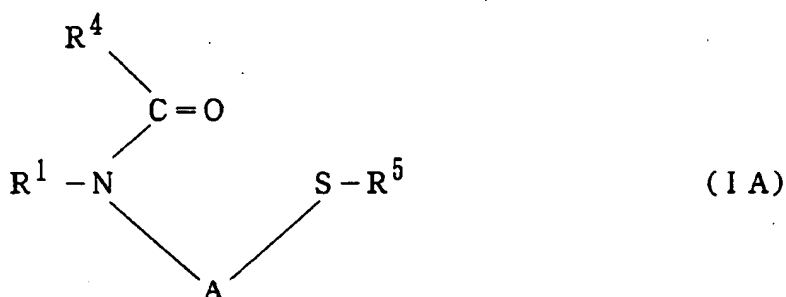
本発明者らは、BBBを透過し、脳内に薬物を送達可能な化合物の更なる可能性について検討した結果、ある種の化合物が脳内への薬物送達担体として優れた性質を有することを見出し、本発明を完成させた。

発明の概要

すなわち、本発明は薬物を担持したまま血液脳関門 (BBB) を通過し、かつ、脳内に滞留して薬物を放出

可能な新規化合物群およびそれに加えて前記性質を有する公知の化合物群の提供をその目的としている。

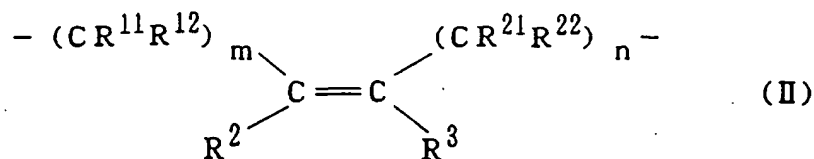
本発明によれば、下記的一般式 (I A) で表わされる化合物およびその塩が提供される。



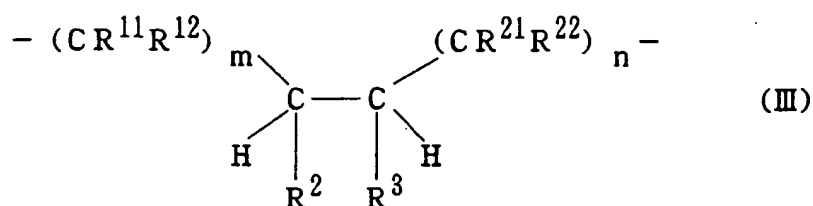
〔上記式中、

R^1 は、アルキル基またはアルケニル基を表し、ここでこのアルキル基またはアルケニル基の1以上の水素原子は、エステル化、エーテル化またはカルバメート化されていてもよい水酸基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、アシル化されていてもよいアミノ基および環状化合物残基（但し、4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジル基を除く）からなる群から選択される基で置換されていてもよく、

A は、下記基：



または



(上記基中、

R^2 および R^3 は、独立してそれぞれ水素原子、アルキル基またはアルケニル基を表し、ここでこのアルキル基またはアルケニル基の 1 以上の水素原子は、エステル化、エーテル化またはカルバメート化されていてもよい水酸基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基、アシル化されていてもよいアミノ基および環状化合物残基からなる群から選択される基で置換されていてもよく、

ここで、式 (II) において R^2 と R^3 とはシス配置であり、

m および n は 0 または 1 を表すが、ただし m および n は同時に 1 を表すことはなく、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} および R^{22} は、独立してそれぞれ水素原子、アルキル基またはアルケニル基を表し、ここでこのアルキル基またはアルケニル基の 1 以上の水素原子は、エステル化、エーテル化またはカルバメート化され

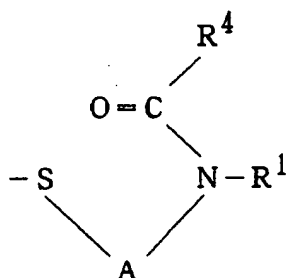
ていてもよい水酸基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、アシル化されていてもよいアミノ基および環状化合物残基からなる群から選択される基で置換されていてもよい)

を表し、

R^4 は、水素原子またはアルキル基を表し、

R^5 は、アミノ酸残基または基 $-X-Y$ (ここで、 X は硫黄原子またはカルボニル基を表し、 Y は置換されていてもよいアルキル基またはアルケニル基またはアルコキシ基もしくは環状化合物残基を表す) または下記基

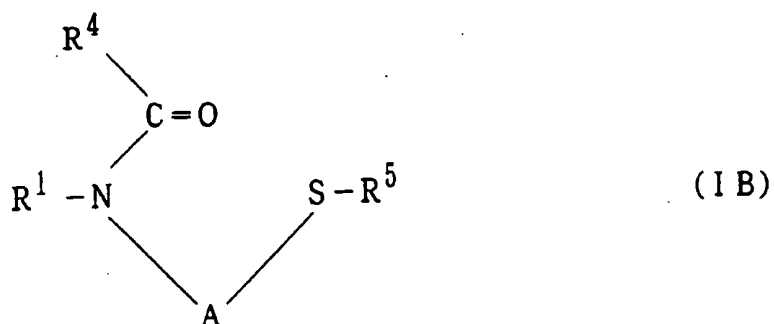
(IVA) :



(IVA)

(上記基中、 R^1 、 R^4 および A は前記と同義である) を表す。]

更に、本発明によれば、前記の新規化合物群に加えていくつかの公知化合物を含んだ化合物群であって、薬物を担持したまま BBB を通過し、脳内に滞留して薬物を放出可能な、下記一般式 (IB) で表わされる化合物群が提供される。



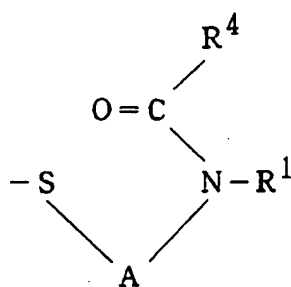
[上記式中、

R^1 は、アルキル基またはアルケニル基を表し、ここでこのアルキル基またはアルケニル基の 1 以上の水素原子は、エステル化、エーテル化またはカルバメート化されていてもよい水酸基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基、アシル化されていてもよいアミノ基および環状化合物残基からなる群から選択される基で置換されていてもよく、

A は、上記一般式 (IA) で定義したものと同一意味を表し、

R^4 は、水素原子またはアルキル基を表し、

R^5 は、アミノ酸残基または基 $-X-Y$ (ここで、X は硫黄原子またはカルボニル基を表し、Y は置換されていてもよいアルキル基またはアルケニル基またはアルコキシ基もしくは環状化合物残基を表す) または下記基 (IVB) :



(IVB)

(上記基中、 R^1 、 R^4 および A は前記と同義である) を表す。]

発明の具体的説明

(新規化合物群)

本明細書において、基または基の一部としてのアルキルまたはアルケニルは、直鎖状または分岐鎖状いずれであってもよい。

式 (IA) 中、 R^1 はアルキル基またはアルケニル基を表し、 R^2 および R^3 は独立してそれぞれ水素原子、アルキル基またはアルケニル基を表す。ここで、 R^1 、 R^2 および R^3 が表すアルキル基またはアルケニル基の炭素数の合計は化合物の脂溶性を考慮して適宜決定されてよいが、20 を越えないことが好ましい。個々のアルキル基またはアルケニル基は、 $C_{1 \sim 10}$ アルキル基または $C_{2 \sim 10}$ アルケニル基であるのが好ましく、さらに好ましくは $C_{1 \sim 6}$ アルキル基または $C_{2 \sim 6}$ アルケニル基である。

これらのアルキル基およびアルケニル基の1以上の水素原子は、水酸基、カルボキシル基、アミノ基または環状化合物残基によって置換されていてもよい。

また、この置換基としての水酸基はエステル化またはエーテル化されていてもよい。

さらにまた、カルボキシル基もエステル化またはアミド化されていてもよく、より具体的にはカルボキシル基の代りにアルキルオキシカルボニル基として存在していてもよい。

また、アミノ基もアシル化されていてもよく、より具体的にはアミノ基の代わりにアルキルオキシカルボニルアミノ基として存在していてもよい。

R^1 、 R^2 および R^3 が表すアルキル基またはアルケニル基の水素原子を置換する環状化合物残基としては、フェニル基、ナフチル基、 $C_5 \sim 7$ シクロアルキル、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を2個まで含んでなり、他の環と融合していてもよく、さらに $C_1 \sim 6$ アルキル基および/またはアミノ基で置換されていてもよい。または6員複素芳香環（例えば、ピリジル基、ピリミジル基、4-アミノ-2-メチルピリミジン-5-イル基、イミダゾリル基、インドリル基、フリル基、テトラヒドロフリル基など）などが挙げられる。但し、 R^1 におけるアルキル基が4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジルによって置換された場合は除か

れる。

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} および R^{22} は m または n が1であるときに存在する基であり、好ましい具体例としては、 R^2 および R^3 と同様の基が挙げられる。

R^5 が表わすアミノ酸残基はアミノ酸チオエステルとして結合されるのが好ましい。好ましいアミノ酸としては、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、セリン、トレオニン、システイン、メチオニン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、トリプトファン、プロリンなどが挙げられる。

R^5 が表す基 $-X-Y$ 中で、 X は硫黄原子またはカルボニル基を表し、 Y はアルキル基、好ましくは

$C_1 \sim 18$ アルキル基、アルケニル基、好ましくは

$C_2 \sim 8$ アルケニル基またはアルコキシ基、好ましくは

$C_1 \sim 8$ アルコキシ基または環状化合物残基を表す。

ここで、 Y としてのアルキル基およびアルケニル基またはアルコキシ基は置換されていてもよく、置換基の例としてはアミノ基、 $C_1 \sim 7$ アルキルオキシカルボニルアミノ基、酸素原子または硫黄原子を1個含んでなる5または6員複素飽和環、 $C_5 \sim 7$ シクロアルキルなどが挙げられる。

さらに、 Y としての環状化合物残基の例としては、フェニル基、ナフチル基、窒素原子を1個含んでなる5ま

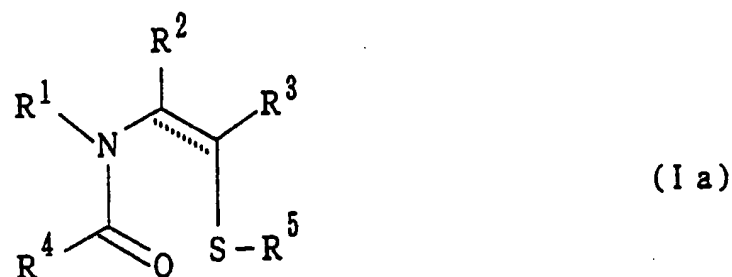
たは6員複素芳香環、窒素原子を1個含んでなる5または6員複素飽和環などが挙げられる。

さらに R^5 が前記式 (I V A) で表される基である場合、化合物はジスルフィド結合を中心にして対称となり得るが、右と左にそれぞれ存在する R^1 および R^4 はそれぞれ同じであっても異なってもよい。

また、基 A が基 (II) を表す場合、 R^2 および R^3 の立体は、シス型である。

本発明の好ましい化合物群としては、 m および n がともに 0 を表す化合物が挙げられる。

本発明による新規化合物の更に好ましい群は、下記の一般式 (I a) で表わされる化合物およびその塩である。



(式中、

R^1 は、水酸基、カルボキシ基、アミノ基 (このアミノ基は $C_1 \sim 6$ アルキル基で置換されていてもよい) または 5 ~ 7 員の複素飽和環で置換されていてもよい

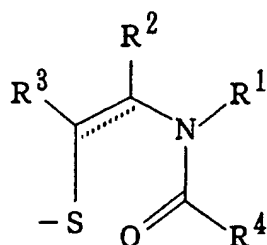
$C_1 \sim 6$ アルキル基を表し、

R^2 は水素原子または $C_1 \sim 6$ アルキル基を表し、

R^3 は水素原子、または水酸基で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル基を表し、

R^4 は水素原子または $C_1 \sim 6$ アルキル基を表し、

R^5 はアミノ酸残基または基 $-S-R^6$ または基 $-CO-R^6$ (ここで、 R^6 は 5～7 員の複素飽和環で置換されていてもよい $C_1 \sim 14$ アルキル基、 $C_2 \sim 6$ アルケニル基、アリール基 $C_1 \sim 8$ アルコキシ基または 5～7 員の飽和環を表す)、を表わすか、または、下記の式 (IVa) で表わされる基：



(IVa)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記と同じ意味を表す)

を表し、

..... は単結合または二重結合を表し、

但し、 R^1 、 R^3 および R^5 の少なくとも 1 つの基は水酸基、カルボキシル基またはアミノ基を有する)。

上記式 (Ia) において、 R^1 が表わす $C_1 \sim 6$ アルキルは、好ましくは $C_1 \sim 4$ アルキルであり、更に好ましくは C_1 または C_2 アルキルである。このアルキル基は、水酸基、カルボキシル基、アミノ基 (このアミノ基は $C_1 \sim 6$ アルキル、好ましくは $C_1 \sim 4$ アルキル、より好ましくは C_1 または C_2 アルキル基、で置換されて

いてもよい) または5～7員の複素飽和環(好ましくは窒素原子を1個含んでなる複素飽和環で、より好ましくは1-ピロリジノ、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジルなどが挙げられる)で置換されていてもよい。これらの置換基は、Nと結合しているアルキル基の末端に存在するのが好ましい。

式(I a)中において、 R^2 が表わす $C_1 \sim 6$ アルキルは、好ましくは $C_1 \sim 4$ アルキル、より好ましくは C_1 または C_2 アルキルである。

また、式(I a)において、 R^3 が表わす $C_1 \sim 6$ アルキルは、好ましくは $C_1 \sim 4$ アルキル、より好ましくは C_1 または C_2 アルキルである。このアルキル基は水酸基で置換されていてもよく、置換されたアルキル基の好ましい例は2-ヒドロキシエチル基である。

R^4 が表わす $C_1 \sim 6$ アルキルは、好ましくは $C_1 \sim 4$ アルキル、より好ましくは C_1 または C_2 アルキル基である。

R^5 が表わすアミノ酸残基はアミノ酸チオエステルとして結合されるのが好ましい。好ましいアミノ酸としては、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、セリン、トレオニン、システイン、メチオニン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、トリプトファン、プロリンな

どが挙げられる。

R^5 が表わす基 $-S-R^6$ または基 $-CO-R^6$ 中の R^6 が表わす $C_{1\sim14}$ アルキル基は直鎖状または分枝鎖状のいずれであってもよいが、分枝鎖である場合は $-S-$ または $-CO-$ に結合している炭素原子が第二級または第三級炭素原子であるのが好ましい。このアルキル基は 5～7 員の複素飽和環（好ましくは酸素原子または窒素原子を 1 個含んでなるものであって例えばテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペリシルなどが挙げられる）で置換されていてもよい。また R^6 が表わす $C_{2\sim6}$ アルケニルは、好ましくは $C_{2\sim4}$ アルケニルである。さらにまた R^6 が表わすアリール基は、好ましくはフェニル、ナフチルである。さらに R^6 が表わす 5～7 員の飽和環は具体的にはシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル環である。

また R^6 が式 (IV a) で表わされる基を表わす場合、化合物はジスルフィド結合を中心として対称 (dimer) となり得るが、それぞれの基に存在する R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は同一であっても異っていてもよい。

上記一般式 (I a) において ----- は単結合または二重結合を表わす。

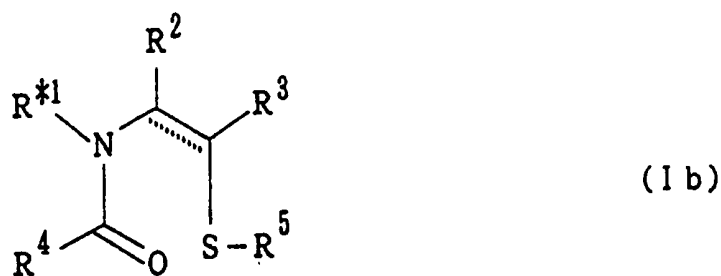
本発明による化合物は、前記 R^1 、 R^3 および R^5 の少なくとも 1 つの基が水酸基、カルボキシル基またはア

ミノ基を表わす。この化合物が薬物担体としての用途に用いられる際に、これらの官能基に薬物が導入されることとなる。

(薬物担体)

本発明によって提供される、薬物を担持したまま BBB を通過し、脳内に滞留して薬物を放出可能な化合物群は前記一般式 (I B) で表わされるものである。具体的には、一般式 (I A) で表わされる化合物群に、 R^1 が 4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジルによって置換されたアルキル基を表わす化合物群が加えられたものが、一般式 (I B) で表わされる化合物群である。

一般式 (I B) で表わされる化合物群の更に好ましい群は、下記の一般式 (I b) で表わされる化合物およびその塩である。



(式中、

R^{*1} は、請求項 1 で定義した R^1 と同じ意味を表わすか、または、

$C_1 \sim C_4$ アルキルまたはアミノ基で置換されていてもよい窒素原子をまたは二個含んでなる 5 または 6 員の複素芳香環で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し、

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は式 (I B) において定義したものと同一意味を表し、 R^3 および R^5 の少なくとも1つの基は水酸基、カルボキシル基またはアミノ基を有する)

前記定義から明らかなように、一般式 (I b) で表わされる化合物群は、一般式 (I a) で表わされる化合物群に、 R^1 が窒素原子を一または二個含んでなる5または6員の複素芳香環で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである化合物群が加えられたものが、一般式 (I b) で表わされる化合物群である。この一または二個の窒素原子を含んでなる5または6員の複素芳香環の好ましい例としては、ピロリル、ピリジル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジル、ピラジニル基などが挙げられる。これらの環は $C_1 \sim 6$ アルキル、好ましくは $C_1 \sim 4$ アルキル、より好ましくは C_1 または C_2 アルキル、および/またはアミノ基で置換されていてもよい。 R^{*1} の好ましい例としては、4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジルによって置換された $C_1 \sim 4$ アルキルが挙げられる。

本発明による誘導体はその塩として存在することができる。好適な塩の例としてはナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリエチルアンモニウムのような有機アンモニウム塩、アルギニン、リジン塩のよう

なアミノ酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、メタンスルホン酸塩のような有機スルホン酸塩、コハク酸、酒石酸、酢酸のような有機酸塩をあげることができる。

前記した式 (I) の化合物は、薬物を担持したまま BBB を通過し、脳内に滞留して薬物を放出する性質を有する。以下の理論に拘束されるわけではないが、式 (I) の化合物は BBB を通過した後、ジスルフィド誘導体の場合には還元された後、チオエステル誘導体の場合には加水分解された後環化してカチオンとなると考えられる。その結果、BBB の透過性が低下し、脳内に滞留する。

従って、本発明による化合物は、それに薬物を担持させて BBB を透過させ、脳内に薬物を搬送する薬物搬送担体として利用することができる。

薬物は、本発明による化合物の $R^1 \sim R^5$ ならびに R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} および R^{22} に存在する種々の官能基を利用して導入することができる。導入の態様は脳内で徐々に開裂され、薬物が放出される限り限定されないが、酸アミド結合、エステル結合、ウレタン結合などによるのが好ましい。

導入可能な薬物としては、式 (IB) の化合物に存在する官能基と脳内で開裂可能な結合様式で結合可能な官能基を有する限り特に限定さない。また、そのような官

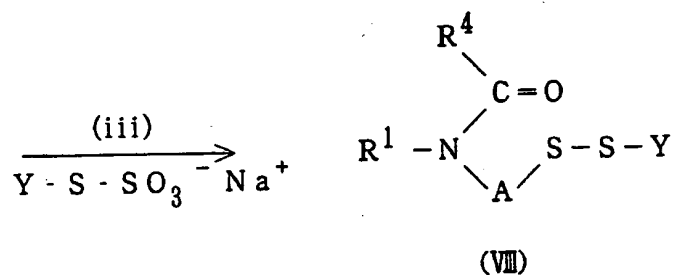
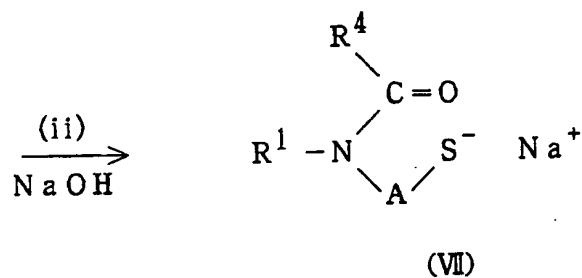
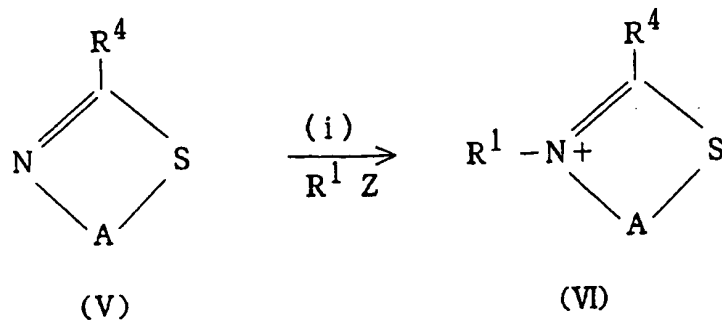
能基を持たない薬物であっても、適宜官能基を導入することによって式 (I B) の化合物と結合可能な様に修飾することができる。導入可能な薬物の具体例としては、3, 4 - ジヒドロキシフェニルアラニンなどが挙げられる。

また、低分子化合物の脂溶性と BBB 透過性とは一般に相関すると言われている。本発明による化合物には置換基が導入可能な部分が多く存在しており、これらの置換基を適宜選択することによって薬物が導入された複合体の脂溶性または水溶性を更に調整することが可能である点でも有利である。

また、前記式 (I B) の化合物はジスルフィド構造もしくはチオエステル構造を有し、酸化を受けにくい点でも有利であると言える。

(薬物担体の製造および薬物の導入)

本発明による化合物は松川らの報告 (①松川泰三、岩津岳夫、川崎 式: Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 (第 43 報) Allithiamine 同族体の合成 その 2. 薬学雑誌, 73 (1953) 497 - 501. または ②松川泰三、川崎 式: Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 (第 45 報) シオール型 Vitamin B₁ 誘導体について その 1. 薬学雑誌, 73 (1953) 705 - 708.) に準拠した以下の方法によって製造することができる。



(前記式中、 R^1 、 R^4 、 A および Y は前記式(IA)および(IB)で定義したのと同じ意味を表し、 Z はハロゲン原子(例えば、塩素、臭素またはヨウ素原子)またはトシル基およびメシル基などの脱離基を表す)

段階(i)の反応は、式(V)の化合物と $\text{R}^1 \text{Z}$ とを、溶媒(例えばエタノール、ジオキサンなど)の存在下または非存在下で混合し、室温～加熱下で進行させること

ができる。

段階 (ii) は、式 (VI) の環構造を開裂する工程である。開裂は、式 (VI) の化合物を水酸化ナトリウム溶液と混合し、室温～加熱下で行うことができる。通常、この段階で得られる化合物 (VII) を単離することなく、次の段階 (iii) に移行して化合物 (VIII) を得る。

本発明による化合物のうち、ジスルフィド型（すなわち式 (I B) において X が硫黄原子）である化合物 (VIII) は、段階 (iii) を経て得ることができる。反応は、式 (VII) の化合物に式 $Y-S-SO_3Na$ の化合物を室温で攪拌下加えることによって進行させることができる。なお、ここで式 $Y-S-SO_3Na$ の化合物は、チオ硫酸ナトリウムの水溶液と当量の $Y-Z$ （ここで、Z はハロゲンを表す）のエタノール溶液とを混合して、1～10 時間加熱還流させることによって得ることができる。

また、全く対称のジスルフィド型化合物は、前記式 (VII) の化合物の水溶液にヨウ素・ヨウ化カリウム水溶液を攪拌下滴下することによって得ることができる。

さらに、式 (I B) において X がカルボニルである化合物は、前記式 (VII) の化合物と、基 Y を有するアシル化剤（例えば、酸クロリド、酸無水物、アシルチオ硫酸ナトリウムなど）とを、エタノール、アセトン等の有機溶剤または塩化ナトリウム、硫酸ナトリウム等の無機

塩類を含むもしくは含まない水溶液中で、室温～
50°の温度で反応させることによって得ることができる。

なお、上記合成反応において、官能基は場合によって
適当な保護基で保護されていてもよいことはいうまでも
ない。

薬物の導入は、式（I）で表される化合物に存在する
官能基と、薬物に存在する官能基の種類に応じた適当な
方法で実施できる。例えば、水酸基を有した式（I）で
表される化合物とカルボキシル基を有した薬物の場合、
薬物と式（I）で表される化合物とをエステル形成条件
下で反応させることによって薬物の導入が実施できる。
同じく水酸基を有した式（I）で表わされる化合物とア
ミノ基を有した薬物の場合、両者をカルバメート形成条
件で反応させることによって薬物の導入が実施できる。
また、アミノ基を有した式（I）で表される化合物とカ
ルボキシル基を有した薬物の場合は、両者をアミド結
合形成条件下で反応させることによって薬物の導入が実施
できる。なお、薬物の導入反応の際、必要に応じて他の
官能基を適当な保護基によって保護しておくのが好まし
い。

実施例

本発明を以下の実施例によって更に詳細に説明するが、
本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

なお、以下の略号を使用する：

化合物 A : N-dansyl ethylenediamine、

化合物 B : N-dansyl β -alanine、

化合物 C : N-dansyl L-alanine、

化合物 D : N-(tert-butoxycarbonyl)-L-3-[3,4-di-(pivaloyloxy)phenyl]alanine、

B o c : tert- ブチルオキシカルボニル基。

なお、R⁴ が水素原子の場合、すなわち N - ホルムアミド誘導体においては、その ¹H - N M R を測定すると N - ホルミル基の水素と思われるピークその他が、しばしば分割して観測される。これらの比は化合物により異なるが、同一試料であっても用いる溶媒により大きく変化することから、N - ホルミル基の回転異性体に起因するものと思われる。実施例中の ¹H - N M R の項目に記載した "isomeric mixture" の比は、測定条件下で概算される当該存在比を記したものである。

中間体 1 : ヨウ化 N, 4 - ジメチル - 5 - [(2 - ヒドロキシ) エチル] チアゾリウム

4 - メチル - 5 - チアゾールエタノール (1 0 0 g) にヨウ化メチル (8 0 m l) を加え、2 時間還流した。反応液を減圧濃縮し、黒褐色のアメ状残渣を得た。この残渣にエーテル (4 0 0 m l) 加えて残渣を固化させた。この固体をさらにエーテル (5 0 0 m l) で 2 回洗浄し、粉末性固体を汜取し、減圧乾燥した。

収量 : 202 g

NMR (in D_2O) : δ 4.10 (3H, s)、
3.86 (2H, m)、3.14 (2H, t)、2.48 (3H, s)

中間体 2 : 臭化 N - [(2 - ヒドロキシ) エチル] チアゾリウム

チアゾール (4.3 g) と 2 - プロモエタノール (12.5 g) とを混合し、1.5 時間還流した。この反応液を室温で放置すると白色針状結晶が析出した。この結晶にアセトンを加えて洗浄後、結晶を濾取し、減圧下乾燥した。

収量 : 9.53 g

NMR (in $DMSO-d_6$) : δ 10.14 (1H, m)、8.54 & 8.34 (each 1H, dd)、4.62 (2H, t)、3.81 (2H, m)

中間体 3 : 臭化 N - (カルボキシメチル) チアゾリウム

チアゾール (8.5 g)、2 - プロモ酢酸 (15.0 g) およびアセトン (20 ml) を混合し、室温で2日間放置した。析出した白色結晶を濾取し、アセトンで洗浄した。

収量 : 16.96 g

NMR (in $DMSO-d_6$) : δ 10.22 (1H, d, $J = 1.5$ Hz)、8.53 & 8.35 (e a

c h 1 H, e a c h d d)、5.51 (2 H, s)

中間体 4 : 臭化 N - [(2 - ヒドロキシ) エチル]
- 4 - メチルチアゾリウム

4 - メチルチアゾール (24 g) とジオキサン (30 ml) とを混合し、2 - プロモエタノール (40 g) を加えて4時間還流した。室温で約0.5時間放置して、攪拌下アセトン (100 ml) 加えると、白色～淡黄色固体が析出した。得られた固体を汙取後、アセトンで洗浄し、減圧乾燥した。

収量 : 43.4 g

NMR (in DMSO - d₆) : δ 10.4 (1 H, d)、8.01 (1 H, m)、4.53 (2 H, t)、3.80 (2 H, t)、2.56 (3 H, d)

中間体 5 : 臭化 N - [(2 - ヒドロキシ) エチル]
- 5 - メチルチアゾリウム

5 - メチルチアゾール (10 g) とジオキサン (20 ml) とを混合し、2 - プロモエタノール (15 g) を加えて4時間還流した。室温で約0.5時間放置して、攪拌下アセトン (50 ml) およびエーテル (100 ml) を加えて静置すると淡黄色の粘稠溶液が沈降した。上清を捨て、アセトン (50 ml) およびエーテル (150 ml) を攪拌下加えると、白色～淡黄色固体が析出した。得られた固体を汉取後、エーテルで洗浄し、減圧乾燥した。

収量 : 19.3 g

NMR (in DMSO- d_6) : δ 9.96 (1H, d, $J = 1.5$ Hz)、8.32 (1H, t)、4.54 (2H, t)、3.79 (2H, t)、2.57 (3H, d, $J = 1.5$ Hz)

中間体 6 : 臭化 N - [(2 - ヒドロキシ) エチル] - 2, 4 - ジメチルチアゾリウム

2, 4 - ジメチルチアゾール (26.0 g) とジオキサン (30 ml) とを混合し、2 - プロモエタノール (40 g) を加えて約 5 時間還流した。室温で約 0.5 時間放置して、攪拌下アセトン (150 ml) 加えると、淡黄白色固体が析出した。この混合液中にエーテル (150 ml) をさらに加えて得られた粉末性結晶を濾取後、アセトンで洗浄し、減圧乾燥した。

収量 : 37.52 g

NMR (in DMSO- d_6) : δ 7.81 (1H, d)、4.46 (2H, t)、3.79 (2H, t)、3.00 (3H, s)、2.54 (3H, d)

中間体 7 : 臭化 N, 5 - ジ [(2 - ヒドロキシ) エチル] - 4 - メチルチアゾリウム

4 - メチル - 5 - チアゾールエタノール (29 g) とジオキサン (30 ml) とを混合し、2 - プロモエタノール (35 g) を加えて 1.5 時間還流した。室温で約 0.5 時間放置して、攪拌下アセトン (100 ml) 加

えると、白色～淡黄色固体が析出した。これを汙取後、アセトンで洗浄し、減圧乾燥した。

収量： 42.8 g

NMR (in DMSO- d_6) : δ 9.92 (1H, s)、4.54 (2H, t)、3.79 (2H, t)、3.65 (2H, t)、3.03 (2H, t)

中間体 8 : 臭化 N - [[2 - (tert - ブチルオキシカルボニル) アミノ] エチル] - 5 - [(2 - ヒドロキシ) エチル] - 4 - メチルチアゾリウム

臭化 2 - プロモエチルアンモニウム (40.0 g) および 4 - メチル - 5 - チアゾールエタノール (29.0 g) をエタノール (50 ml) およびジオキサン (150 ml) の混合溶液に熱時溶解させて約 30 時間還流した。冷却後、反応液中にアセトン (150 ml) を加えて氷冷下 1 時間放置すると、粉末性の結晶が析出した。得られた析出物を汉取し、エタノール (150 ml) で洗浄後、減圧乾燥した。

収量： 42.2 g

NMR (in CD₃OD) : δ 4.9 - 4.8 (2H, m)、3.84 (2H, t)、3.59 (2H, t)、3.14 (2H, t)、2.51 (3H, s)

NMR (in DMSO- d_6) : δ 10.04 (1H, s)、4.73 (2H, t)、3.66 (2H, t)、3.40 (2H, broad)、3.04 (2H, t)

上記の結晶 (3.5 g) を水 (50 ml) 中に溶解させ、炭酸水素ナトリウムを加えて pH を 7 ~ 8 とした。この溶液中に、ジ - t e r t - ブチル - ジカルボナート (2.5 g) のジオキサン (50 ml) 溶液を攪拌下加えて室温 1 時間攪拌し続けた。不溶物を汙取後、濾液を減圧濃縮し、エタノールを加えて再度濃縮した。残渣にアセトン (20 ml) を加えて不溶物を濾去した。濾液を減圧濃縮し、できるだけ少量のエタノール / アセトンにて残渣を溶解させ、これをエーテル : ヘキサン = 5 : 2 の混合液 (100 ml) 中に攪拌しながら滴加した。析出した固体を汉取し、減圧乾燥した。

収量 : 2.64 g

NMR (in CD_3OD) : δ 4.56 (2H, t)、3.81 (2H, t)、3.54 (2H, t)、3.11 (2H, t)、2.57 (3H, s)、1.36 (9H, s)

NMR (in $DMSO-d_6$) : δ 9.89 (1H, s)、4.50 (2H, t)、3.63 (2H, dd)、3.40 (2H, dd)、3.01 (2H, t)、2.47 (3H, s)、1.31 (9H, s)

中間体 9 : 塩化 N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 5 - [(2 - ヒドロキシ) エチル] - 4 - メチルチアゾリウム塩酸塩

4 - メチル - 5 - チアゾールエタノール (16.0 g)

と塩化 ジメチルアミノエチル塩酸塩 (14.4 g) とを混合し、エタノール (10 ml) を加えて約 20 時間還流した。冷後、エタノール (10 ml) およびアセトン (100 ml) を加えて攪拌すると、淡黄色の粉末性結晶が析出した。これを濾取して、少量のエタノールを含むアセトンで洗浄し、減圧乾燥した。

収量 : 17.1 g

NMR (in D_2O) : δ 4.94 (2H, t)、3.86 (2H, broad t)、3.72 (2H, t)、3.16 (3H, broad t)、3.02 (6H, s)、2.56 (3H, s)

中間体 10 : 塩化 N - [2 - (1 - ピロリジノ) エチル] - 5 - [(2 - ヒドロキシ) エチル] - 4 - メチルチアゾリウム塩酸塩

4 - メチル - 5 - チアゾールエタノール (14.3 g) と塩化 2 - (1 - ピロリジノ) エチル塩酸塩 (13.6 g) とを混合し、エタノール (10 ml) を加えて約 20 時間還流した。冷後、エタノール (10 ml) およびアセトン (100 ml) を加えて攪拌すると、淡黄色の粉末性結晶が析出した。これを濾取して、少量のエタノールを含むアセトンで洗浄し、減圧乾燥した。

収量 : 16.2 g

NMR (in $DMSO-d_6$) : δ 10.30 (1H, s)、4.98 (2H, t)、3.71 (2H, m)

、3.64 (2H, t)、3.57 (2H, m)、3.08 (2H, m)、3.03 (2H, t)、2.54 (3H, s)、2.02 & 1.89 (each 2H, each m)

中間体 11 : 臭化 N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - メチルチアゾリウム塩酸塩

4 - メチルチアゾール (10.0 g) とジオキサン (20 ml) を加え、更にこの混合溶液中に 1 - ブロモ - 2 - プロパノール (2 - ブロモ - 1 - プロパノールを 20% 含有) (15.3 g) を加えて約 6 時間還流した。冷後、攪拌下アセトン (30 ml) およびエーテル (130 ml) を加えて静置した。淡褐色の上清を捨て、アメ状沈降物にさらにエーテル (150 ml) 加えて固化させた。析出した淡褐色の粉末を汙取し、減圧乾燥した。

収量 : 8.74 g

NMR (in DMSO- d_6) : δ 10.04 (1H, d, $J = 3$ Hz)、8.01 (1H, q)、4.52 (1H, dd)、4.28 (1H, dd)、4.00 (1H, m)、2.56 (3H, d, $J = 1$ Hz)、1.19 (3H, d, $J = 6$ Hz)

中間体 12 : 臭化 N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチルチアゾリニウム

2 - メチルチアゾリン (10.1 g) にジオキサン (20 ml) 加えて溶解させ、この混合溶液中に 2 - ブ

ロモエタノール（13.8 g）を加えて約6時間還流した。冷後、攪拌下アセトン（30 ml）およびエーテル（130 ml）を加えて静置した。淡褐色の上清を捨て、得られたアメ状沈降物にさらにエーテル（150 ml）を加えて攪拌した。静置して上清を捨て、得られた粘稠な沈降物を減圧下で常温放置して、黄色アメ状残渣を標題化合物として得た。

収量： 19.5 g

NMR（in DMSO- d_6 ）： δ 4.51（2H, t）、3.87（2H, t）、3.72（2H, t）、3.67（2H, t）、2.61（3H, s）

実施例 1

N - メチル - N - [4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - [(エチル) ジチオ] - 1 - ブテニル] ホルムアミド

水酸化ナトリウム（8.0 g）を蒸留水（50 ml）中に溶解させ、中間体1（28.6 g）を加えて室温下10分間放置した。この間に硫酸ナトリウムを加えて反応液を飽和させた。この水溶液にエチルチオ硫酸ナトリウム（46 g）を粉末のまま加えた。室温で10分間攪拌した後、この反応液に酢酸エチル（100 ml）を加えて分配した。この酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、無色油状物質（10.3 g）を得た。

^1H - NMR (in CDCl_3) : δ 7.98 & 7.93 (1H, s)、3.82 (2H, m)、2.96 (3H, s)、2.88 (2H, t)、2.63 (2H, q)、2.01 (3H, s)、1.28 (3H, s)

実施例 2

(a) N - メチル - N - [4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - [(1 - プロピル) ジチオ] - 1 - ブテニル]ホルムアミド

水酸化ナトリウム (2.0 g) を蒸留水 (50 ml) 中に溶解させ、中間体 1 (7.2 g) を加えて 10 分間放置した。この水溶液に 1 - プロピルチオ硫酸ナトリウム 8 g を粉末のまま加えた。添加直後に淡黄色の油状物質が析出した。この反応液に酢酸エチル (200 ml) を加えて分配した。この酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、無色油状物質 (3.9 g) を得た。

^1H - NMR (in CD_3OD) : δ 7.98 & 7.90 (1H, s)、3.72 (2H, t)、2.94 (3H, s)、2.87 (2H, t)、2.62 (2H, t)、2.03 (3H, s)、1.67 (2H, m)、0.98 (3H, t)

(b) N - メチル - N - [4 - [2 - [(5 - ジメチルアミノナフチルスルホニル) アミノ] エチルアミノカ

ルボニルオキシ] - 1 - メチル - 2 - [(1 - プロピル)
ジチオ] - 1 - ブテニル] ホルムアミド

前記 (a) の化合物 (3.86 g) をテトラヒドロフラン (70 ml) 中に溶解し、カルボニルジイミダゾール (2.6 g) を粉末のまま加えて 40℃ 水浴中でこれを溶解させた (約 10 分)。この溶液中に化合物 A (5.0 g) およびテトラヒドロフラン (30 ml) を加えて室温で 15 時間攪拌した。不溶物を濾去して、濾液を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した (CHCl₃ : MeOH = 80 : 1 → 50 : 1)。得られた蛍光黄緑色の固体残渣 : 5.34 g にエタノール (200 ml) を加えてこれを溶解させ、1 N 塩酸 (9.4 ml) を加えて減圧留去した。エタノールを加えて留去をさらに 2 回繰り返した。得られた残渣を少量のエタノールを含むエーテル混液に溶解させ、エーテル (300 ml) 中に滴加し、析出した蛍光黄色固体を濾取し、減圧乾燥させた。

収量 : 3.7 g

¹H - NMR (in CD₃OD) : δ 8.76, 8.49 & 8.34 (each 1H, each d.), 7.89 (1H, s), 7.85 - 7.79 (2H, m), 4.17 (2H, t), 3.35 (6H, s), 3.08 - 3.05 (3H, m), 2.98 - 2.91 (3H, m), 2.90 (3H, s), 2.61 (2H, t),

1. 99 (3 H, s)、1. 65 (2 H, m)、0. 97 (3 H, t)

実施例 3

(a) N - メチル - N - [4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - [(2 - プロピル) ジチオ] - 1 - ブテニル]
ホルムアミド

水酸化ナトリウム (8. 0 g) を水 (50 ml) 中に溶解し、中間体 1 (28. 6 g) を加えて室温下 10 分間放置した。この水溶液に 2 - プロピルチオ硫酸ナトリウム (43 g) を粉末のまま加えた。添加直後に淡黄色油状物質が析出した。この反応液中に酢酸エチル (200 ml) を加えて分配した。この酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。

収量: 24. 9 g

^1H - NMR (in CDCl_3): δ 7. 99 & 7. 95 (0. 33 & 0. 67 H each s)、3. 78 (2 H, t)、2. 97 (3 H, s)、2. 93 - 2. 87 (3 H, m)、2. 00 (3 H, s)、1. 27 (6 H, d)

(b) 塩酸 N - メチル - N - [[4 - [2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジピバロイルオキシフェニル) プロピオニルオキシ] - 1 - メチル - 2 - [(2 - プロピル) ジチオ] - 1 - ブテニル]ホルムアミド

前記 (a) の化合物 (3. 72 g)、化合物 D (

7.0 g) およびジメチルアミノピリジン (245 mg) をそれぞれ加えてアセトニトリル (30 ml) に溶解させて氷冷した。この混合溶液中にジシクロヘキシルカルボジイミド (3.2 g) を加えて氷冷したまま3時間放置した。TLC ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 10 : 1$) にて前記 (a) の化合物のスポットが消失し、 R_f 値 0.7 のスポットに収束した。析出物を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 50 : 1 \rightarrow 40 : 1$) て、標題化合物の保護体を得た。

収量: 8.26 g

$^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3): δ 7.90 (1 H, s)、7.06–6.91 (3 H, m)、5.01 (1 H, broad d)、4.54 (1 H, broad m)、4.27 & 4.15 (each 1 H, each m)、3.06 (2 H, d)、2.94 (3 H, s)、2.92–2.86 (3 H, m)、1.93 (3 H, s)、1.43 (9 H, s)、1.330 & 1.328 (each 9 H, each s)、1.26 (6 H, d)

この保護体 (4.60 g) を氷冷下トリフルオロ酢酸 (15 ml) に溶解させた。室温で15分間放置した後、これを炭酸水素ナトリウム懸濁液 (200 ml) 中に滴加すると、白色アメ状析出物が析出した。この混合液を

クロロホルムと分配した。このクロロホルム層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた無色の残渣をエーテルに溶解し、これにn-ヘキサンを加えて低温水浴を用いて減圧下濃縮すると、白色粉末が析出した。この粉末を濾取して減圧下乾燥させ標題化合物を得た。

収量： 3.77 g

^1H -NMR (in CDCl_3) : δ 7.91 (1 H, s)、7.06 (2 H, s)、6.98 (1 H, s)、4.28 - 4.18 (2 H, m)、3.70 (1 H, q)、3.10 - 3.02 (1 H, m)、2.95 (3 H, s)、2.94 - 2.82 (4 H, m)、1.96 (3 H, s)、1.334 & 1.332 (each 9 H, each s)、1.26 (6 H, d)

(c) N-メチル-N-[4-[2-[(5-ジメチルアミノナフチルスルホニル)アミノ]エチルアミノカルボニルオキシ]-1-メチル-2-[(2-プロピル)ジチオ]-1-ブテニル]ホルムアミド

前記(a)の化合物(2.5 g)をテトラヒドロフラン(15 ml)中に溶解させ、カルボニルジイミダゾール(1.78 g, 11 mmol)を粉末のまま加え、40℃水浴中でこれを溶解させた(約5分間)。この溶液中に化合物A(2.9 g)およびテトラヒドロフラン(30 ml)を加えて室温で約2時間攪拌した。不溶物を濾去

して濾液を減圧濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 40 : 1$)。得られた蛍光黄緑色の残渣 (4.95 g) にエタノール (100 ml) を加えてこれを溶解させ、1 N 塩酸 (8.7 ml) を加えて減圧濃縮した。エタノールを加えて留去をさらに2回繰り返した。得られた残渣にエーテルを加えて得られた白色粉末性固体を汙取し、減圧乾燥させて、標題化合物を得た。

収量: 4.63 g

$^1\text{H-NMR}$ (in $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 8.53 & 8.37 (each 1H, each d)、8.12 (1H, m)、7.79 (1H, s)、7.68 & 7.66 (each 1H, each t)、7.44 (1H, d)、4.03 (2H, t)、2.99 - 2.90 (9H, m)、2.82 (3H, s)、2.82 - 2.78 (4H, m)、1.90 (3H, s)、1.19 (6H, d)

実施例 4

N - メチル - N - [4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - [(2 - プチル) ジチオ] - 1 - プテニル] ホルムアミド

水酸化ナトリウム (3.2 g) を蒸留水 (10 ml) 中に溶解させ、中間体 1 (11.4 g) の水溶液 (30 ml) を加えて、室温下 30 分間放置した。この水溶液

に 2 - ブチルチオ硫酸ナトリウム (15 g) を粉末のまま加えた。添加直後に淡褐色の油状物質が析出した。この反応液中に酢酸エチル (200 ml) を加えて分配した。この酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、無色油状物質 (6.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (in CD_3OD) : δ 7.98 & 7.92 (1H, s)、3.71 (2H, t)、2.95 (3H, s)、2.88 (2H, t)、2.70 (1H, q)、2.02 (3H, s)、1.66 (1H, m)、1.51 (1H, m)、1.25 (3H, d)、0.97 (3H, d)

実施例 5

(a) N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - [2 - [(1 - メチルブチル) ジチオ] ビニル] ホルムアミド

水酸化ナトリウム (1.32 g) を水 (50 ml) に溶解させ、この溶液中に中間体 - 2 (3.2 g) を加えて溶解させた。この溶液中に 1 - メチルブチルチオ硫酸ナトリウム (6 g) を粉末のまま攪拌下加えた。白濁後、淡黄色の油が析出・沈降した。この反応溶液とクロロホルムとを分配し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (CHCl_3 :

MeOH = 40 : 1 → 30 : 1) した。

収量 : 2.33 g

^1H -NMR (in CDCl_3 , 3 : 1 isomeric mixture) : δ 8.33 & 8.09 (0.75 & 0.25 H, each s)、6.47, 6.13, 5.91 & 5.82 (0.25, 0.75, 0.75 & 0.25 H, each d, $J = 9, 8, 8 \& 9 \text{ Hz}$)、3.82 – 3.74 (4 H, m)、2.92 (1 H, m)、2.14 (1 H, broad)、1.63 (1 H, m)、1.45 (3 H, m)、1.33 & 1.32 (3 H, each d, each $J = 7.0 \text{ Hz}$)、0.92 (3 H, t)

(b) N - [2 - [3 - [(5 - ジメチルアミノナフチルスルホニル) アミノ] プロピオニルオキシ] エチル] - N - [2 - [(s - ブチル) ジチオ] ビニル] ホルムアミド

前記 (a) の化合物 (2.31 g)、化合物 B (3.10 g) およびジメチルアミノピリジン (250 mg) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解させ、この溶液中にジシクロヘキシルカルボジイミド (2.02 g) を加えて溶解させ、室温 15 時間放置した。白色析出物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (CHCl_3 : アセトン = 10 : 1 → 8 : 1) した。

収量 : 4.77 g

^1H -NMR (in CDCl_3 , 4:1 isomeric mixture) : δ 8.54 & 8.30 (each 1H, each d), 8.26 & 7.91 (0.8 & 0.2 H, each s), 8.25 (1H, dd), 7.60 - 7.51 (2H, m), 7.19 (1H, d), 6.43, 6.02, 5.87 & 5.77 (0.2, 0.8, 0.8 & 0.2 H, each d, $J = 9.8, 8.8$ & 9 Hz), 5.60 & 5.31 (0.8 & 0.2 H, broad t), 4.15 (2H, t), 3.79 (2H, t), 3.17 (2H, q), 2.90 (7H, m), 2.45 (2H, t), 1.62 (1H, m), 1.44 (3H, m), 1.31 & 1.30 (3H, each d, each $J = 7$ Hz), 0.91 (3H, t)

実施例 6

(a) N - (カルボキシメチル) - N - [2 - [(1 - メチルブチル) ジチオ] ビニル] ホルムアミド

水酸化ナトリウム (1.32 g) を水 (40 ml) 中に溶解し、この溶液中に中間体 3 (2.3 g) を加えて溶解し、さらに硫酸ナトリウムを加えて飽和させた。この混合溶液中に 1 - メチルブチルチオ硫酸ナトリウム (6 g) を粉末のまま加え、室温で 15 分間攪拌した。この反応溶液中に 4 N 塩酸を加えて pH 約 2 として、酢

酸エチル (150 ml) と分配した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、減圧留去すると、淡黄色結晶が得られた。

収量: 1.80 g

^1H -NMR (in CDCl_3 , 3:1 isomeric mixture): δ 8.40 & 8.37 (0.25 & 0.75 H, each s)、6.96, 6.22, 5.86 & 5.69 (0.25, 0.75, 0.75 & 0.25 H, each d, $J = 13.5, 8.5, 8.5$ & 13.5 Hz)、4.49 & 4.39 (1.5 & 0.5 H, each s)、2.91 (1 H, m)、1.63 (1 H, m)、1.44 (3 H, m)、1.32 (3 H, d)、0.92 (3 H, t)

(b) N - [[[2 - [(5 - ジメチルアミノナフチルスルホニル) アミノ] エチル] アミノカルボニル] メチル] - N - [2 - [(1 - メチルブチル) ジチオ] ビニル] ホルムアミド

化合物 A (1.7 g)、前記 (a) の化合物 (1.5 g) およびジメチルアミノピリジン (120 mg) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させた。この溶液中にジシクロヘキシルカルボジイミド (1.23 g) を加えて溶解させ、室温で約 15 時間攪拌した。白色析出物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (CHCl_3 :

アセトン = 10 : 1 → 10 : 2) した。

収量 : 1. 10 g

^1H -NMR (in CDCl_3 , 2 : 1 isomeric mixture) : δ 8. 56 (1 H, m)、8. 40 & 8. 31 (0. 33 & 0. 67 H, each s)、8. 27 - 8. 21 (2 H, m)、7. 61 - 7. 51 (2 H, m)、7. 20 (1 H, d)、6. 46 & 6. 37 (0. 33 & 0. 67 H, each broad)、6. 96, 6. 08, 5. 89 & 5. 82 (0. 33, 0. 67, 0. 67 & 0. 33 H, each d, $J = 13. 5, 8. 0, 8. 0 \text{ \& } 13. 5 \text{ Hz}$)、5. 40 & 5. 30 (0. 67 & 0. 33 H, each broad)、4. 17 & 4. 11 (0. 67 & 1. 33 H)、3. 32 & 3. 04 (each 2 H, each m)、2. 93 (1 H, m)、2. 90 (6 H, s)、1. 61 (1 H, m)、1. 43 (3 H, m)、1. 311 & 1. 306 (3 H, each d, each $J = 7 \text{ Hz}$)、0. 91 (3 H, m)

実施例 7

(a) N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - [1 - メチル - 2 - (2 - プロピルジチオ) ビニル] ホルムアミド

水酸化ナトリウム (1. 3 g) を水 (50 ml) 中に溶解し、この溶液中に中間体 4 (3. 4 g) を加えて溶

解させた。この溶液中に、2-プロピルチオ硫酸ナトリウム（約7g）を粉末のまま加えた。室温で15分間攪拌した。反応液をクロロホルムと分配し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（ CHCl_3 : $\text{MeOH} = 40 : 1 \rightarrow 35 : 1$ ）した。

収量 : 2.41g

^1H -NMR (in CDCl_3 , 4:1 isomeric mixture) : δ 8.10 & 8.08 (0.8 & 0.2 H, each s)、6.20 & 6.07 (0.2 & 0.8 H, each d, each $J = 1.0 \text{ Hz}$)、3.79 & 3.68 (1.6 & 0.4 H, each m)、3.65 & 3.54 (1.6 & 0.4 H, each t)、3.06 (1 H, m)、2.54 & 2.22 (0.7 & 0.1 H, each t)、1.96 & 1.93 (2.4 & 0.6 H, each d, each $J = 1.0 \text{ Hz}$)、1.33 & 1.32 (6 H, each d, each $J = 7.0 \text{ Hz}$)

^1H -NMR (in $\text{DMSO}-d_6$, 7:3 isomeric mixture) : δ 8.1 & 7.97 (0.3 & 0.7 H, each s)、6.13 & 6.10 (0.7 & 0.3 H, each d, each $J = 1.0 \text{ Hz}$)、4.78 & 4.73 (0.3 & 0.7 H, each

b r o a d t)、3.48-3.42 (4 H, m)、
 3.10 (1 H, m)、1.96 & 1.89 (2.1 &
 0.9 H, e a c h d, e a c h J = 1.0 H z)、
 1.25 & 1.24 (6 H, e a c h d, e a c h
 J = 6.5 H z)

(b) N - [2 - [2 - [(5 - ジメチルアミノナフ
 チルスルホニル) アミノ] プロピオニルオキシ] エチル]
 - N - [1 - メチル - 2 - (2 - プロピルジチオ) ビニ
 ル] ホルムアミド

化合物 C (2.58 g)、前記 (a) の化合物 (1.90 g) およびジメチルアミノピリジン (300 m g) をテトラヒドロフラン (30 m l) 中に溶解させた。この溶液中にジシクロカルボジイミド (1.70 g) を加えて溶解させ、室温で約 12 時間攪拌した。白色析出物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (C H C l ₃ : アセトン = 10 : 1) した。

収量 : 3.51 g

¹ H - N M R (i n C D C l ₃, 7 : 1 i s o m e r i c mixture) : δ 8.54 & 8.30 (e a c h 1 H, e a c h d)、8.24 (1 H, d d)、8.03 & 7.87 (0.87 & 0.13 H, e a c h s)、7.61-7.50 (2 H, m)、7.19 (1 H, d)、6.10 & 6.02 (0.13 & 0.87 H, e a c

h d, e a c h J = 1. 0 H z)、5. 4 6 & 5. 3 4 (0. 8 7 & 0. 1 3 H, e a c h d, e a c h J = 8. 5)、3. 9 8 (1 H, m)、3. 9 3 & 3. 8 7 (e a c h 1 H, e a c h m)、3. 5 1 (2 H, m)、3. 0 4 (1 H, m)、2. 8 8 (6 H, s)、1. 8 5 & 1. 8 4 (1. 7 5 & 0. 2 5 H, e a c h d, e a c h J = 1. 0 H z)、1. 3 0 & 1. 2 9 (9 H, e a c h d, J = 6. 5 & 7. 0 H z)

実施例 8

(a) N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - [2 - (2 - プロピルジチオ) - 1 - プロペニル] ホルムアミド

水酸化ナトリウム (1. 3 g) を水 (5 0 m l) 中に溶解し、この溶液中に中間体 5 (3. 4 g) を加えて溶解させた。この溶液中に 2 - プロピルチオ硫酸ナトリウム (約 7 g) を粉末のまま加えた。室温で 0. 5 時間攪拌した。反応液をクロロホルムと分配し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (C H C l ₃ : M e O H = 5 0 : 1 → 3 5 : 1) した。

収量 : 1. 6 3 g

¹ H - N M R (i n C D C l ₃, 6 : 1 i s o m e r i c

mixture) : δ 8.18 & 8.10 (0.85 & 0.15 H, each s)、6.05 & 5.99 (0.85 & 0.15 H, each s)、3.79 & 3.70 (1.7 & 0.3 H, each m)、3.62 (2 H, t)、2.97 (1 H, m)、2.35 (1 H, broad)、2.19 & 2.17 (2.6 & 0.4 H, each s)、1.30 & 1.29 (6 H, each d)

(b) N - [2 - [2 - [(5 - ジメチルアミノナフチルスルホニル) アミノ] プロピオニルオキシ] エチル] - N - [2 - (2 - プロピルジチオ) - 1 - プロペニル] ホルムアミド

化合物 C (2.2 g)、前記 (a) の化合物 (1.60 g) およびジメチルアミノピリジン (300 mg) をテトラヒドロフラン (30 ml) 中に溶解させた。この溶液中にジシクロヘキシルカルボジイミド (1.45 g) 加えて溶解させ、室温で約 10 時間攪拌した。白色析出物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (CHCl₃ : アセトン = 10 : 1 → 10 : 1.5) した。

収量 : 2.19 g

¹H - NMR (in CDCl₃, 6 : 1 isomeric mixture) : δ 8.54 & 8.29 (each 1 H, each d)、8.24 (1 H, dd)、8.06 & 7.87 (0.86 & 0.14 H, each s)、

7.62 - 7.50 (2 H, m)、7.20 (1 H, d)、5.97 & 5.90 (0.14 & 0.86 H, each d, each J = 1.5 Hz)、5.45 & 5.33 (0.86 & 0.14 H, each d, each J = 8.5 Hz)、4.00 - 3.94 (2 H, m)、3.87 (1 H, m)、3.49 (2 H, m)、2.94 (1 H, m)、2.89 (6 H, s)、2.14 & 2.13 (3 H, each d, each J = 1.0 Hz)、1.30 & 1.29 (9 H, each d, J = 7.5 & 6.5 Hz)

実施例 9

(a) N, N' - {ジチオビス [2 - メチル - 2, 1 - エテンジイル] } ビス {N - [(2 - ヒドロキシ) エチル] ホルムアミド}

水酸化ナトリウム (1.68 g) を水 (20 ml) 中に溶解させ、この中に中間体 5 (4.5 g) を加えて溶解させた。得られた水溶液中に、別途調製したヨウ素・ヨウ化カリウム水溶液 (0.5 M) を少しずつ滴加した。滴加を開始してしばらくの間は、反応溶液中にヨウ素・ヨウ化カリウム水溶液が混入すると即座にヨウ素の褐色が退色したが、次第にその退色の速度が鈍り始め、反応溶液の色が淡褐色を呈したままになったところでヨウ素・ヨウ化カリウム水溶液の滴加を停止した (この時の反応液は約 pH 7)。この反応溶液中に硫酸ナトリウムを

加えて飽和させ、クロロホルムと分配した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去させた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製して、標題化合物を得た (CHCl_3 : エタノール = 40 : 1 \rightarrow 15 : 1)。

収量 : 2.17 g

^1H -NMR (in CDCl_3 , 4 : 1 : 1 isomeric mixture) : δ 8.16, 8.15 & 8.09 (0.17, 0.66 & 0.17 H, each s)、6.16, 6.14 & 6.07 (0.66 & 0.17 & 0.17 H, each s)、3.78 & 3.71 (1.8 & 0.17 H, each m)、3.62 (2 H, m)、2.58 & 2.40 (0.17 & 0.83 H, each t)、2.14 (3 H, m)

^1H -NMR (in $\text{DMSO}-d_6$, 8 : 5 : 5 : 2 isomeric mixture) : δ 8.052, 8.046, 8.039 & 8.032 (1 H, each s)、6.43, 6.37, 6.19 & 6.16 (0.4, 0.25, 0.25 & 0.1 H, each d, each $J = 1.5 \text{ Hz}$)、4.82 & 4.77 (0.33 & 0.67 H, t & m)、3.53 - 3.42 (4 H, m)、2.03 (3 H, m)

(b) N, N' - {ジチオビス [2 - メチル - 2, 1 - エテンジイル] } ビス {N - [2 - [3 - [(5 - ジメ

チルアミノナフチルスルホニル) アミノ] プロピオニル
オキシ] エチル] ホルムアミド)

化合物 B (4.4 g)、前記 (a) の化合物 (2.12 g) およびジメチルアミノピリジン (300 mg) をテトラヒドロフラン (40 ml) 中に溶解させた。この溶液中にジシクロヘキシルカルボジイミド (3.0 g) 加えて溶解させ、室温で約 16 時間攪拌した。白色析出物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (CHCl₃ : アセトン = 10 : 1 → 10 : 3) して、標題化合物を得た。

収量 : 1.66 g

¹H - NMR (in CDCl₃) : δ 8.54, 8.30 & 8.23 (each 1H, each d)、8.1 (1H, m)、7.58 - 7.50 (2H, m)、7.18 (1H, d)、6.33 - 6.08 (1H, m)、5.82 (1H, broad m)、4.12 (2H, m)、3.67 (2H, m)、3.14 (2H, m)、2.89 (6H, s)、2.50 (2H, m)、2.08 (3H, m)

実施例 10

(a) N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - [1 - メ
チル - 2 - (2 - プロピルジチオ) ビニル] アセトアミ
ド

水酸化ナトリウム (1.3 g) を水 (50 ml) 中に溶解させ、この溶液中に中間体 6 (3.57 g) を加えて溶解させた。この溶液中に、2-プロピルチオ硫酸ナトリウム (約 6 g) を粉末のまま加えた室温で約 0.5 時間攪拌した。反応液とクロロホルムとを分配させ、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (CHCl₃ : メタノール = 40 : 1 → 35 : 1) して、標題化合物を得た。

収量 : 2.33 g

¹H-NMR (in CDCl₃) : δ 6.08 (1 H, d, J = 1.0 Hz)、3.81 (2 H, broad)、3.73 & 3.46 (each 1 H, each broad)、3.30 (1 H, t)、3.05 (1 H, m)、2.10 (3 H, s)、1.94 (3 H, d, d = 1.0 Hz)、1.32 (6 H, d, J = 6.5 Hz)

(b) N - [2 - [2 - [(5 - ジメチルアミノナフチルスルホニル) アミノ] プロピオニルオキシ] エチル] - N - [1 - メチル - 2 - (2 - プロピルジチオ) ビニル] アセトアミド

化合物 C (3.0 g)、前記 (a) の化合物 (2.3 g) およびジメチルアミノピリジン (300 mg) をテトラヒドロフラン (30 ml) 中に溶解させた。この溶

液中にジシクロヘキシルカルボジイミド (1.96 g) を加えて溶解させ、室温で約 18 時間攪拌した。白色析出物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (CHCl₃ : アセトン = 10 : 1 → 9 : 1) して、標題化合物を得た。

収量 : 3.85 g

¹H - NMR (in CDCl₃) : δ 8.54 & 8.30 (each 1H, each d), 8.23 (1H, dd), 7.59 & 7.51 (each 1H, each dd), 7.19 (1H, d), 6.05 (1H, broad s), 5.50 (1H, broad d), 3.99 (2H, m), 3.90 (1H, broad), 3.60 & 3.31 (each 1H, each broad), 3.03 (1H, m), 2.88 (6H, s), 2.03 (3H, s), 1.84 (3H, s), 1.30 & 1.29 (9H, each d)

実施例 11

(a) N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - [4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - (2 - プロピルジチオ) - 1 - ブテニル] ホルムアミド

水酸化ナトリウム (1.3 g) を水 (50 ml) 中に溶解させ、この溶液中に中間体 7 (4.02 g) を加えて溶解させた。この溶液中に、硫酸ナトリウムを加えて

飽和させ、2-プロピルチオ硫酸ナトリウム（約7g）を粉末のまま加えた。室温で約15分間攪拌した。反応液とクロロホルムとを分配させ、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（ CHCl_3 : メタノール = 40 : 1 \rightarrow 20 : 1）して、標題化合物を得た。

収量 : 3.90 g

^1H -NMR (in CDCl_3 , 2 : 1 isomeric mixture) : δ 8.03 & 8.02 (1H, each s)、3.85 - 3.78 (4H, m)、3.72 & 3.65 (2H, each m)、3.00 - 2.98 (3H, m)、2.05 & 1.99 (2 & 1H, each s)、1.28 (6H, d, $J = 7.0 \text{ Hz}$)

^1H -NMR (in $\text{DMSO}-d_6$, 7 : 3 isomeric mixture) : δ 7.98 & 7.87 (0.3 & 0.7H, each s)、4.82, 4.74, 4.69 & 4.65 (0.3, 0.7, 0.7 & 0.3H, each t)、3.52 - 3.45 (4H, m)、3.42 (2H, t)、2.96 (1H, m)、2.73 (2H, t)、1.99 & 1.92 (0.9 & 2.1H, each s)、1.21 & 1.20 (6H, each d, $J = 6.5 \text{ \& } 5.0 \text{ Hz}$)

(b) N - [2 - [3 - [(5 - ジメチルアミノナフ

チルスルホニル) アミノ] プロピオニル) オキシ] エチ
ル - N - [4 - [3 - [(5 - ジメチルアミノナフチル
スルホニル) アミノ] プロピオニル] オキシ - 1 - メチ
ル - 2 - (2 - プロピルジチオ) - 1 - ブテニル] ホル
ムアミド

化合物 B (4 . 2 8 g) 、前記 (a) の化合物 (1 .
8 0 g) およびジメチルアミノピリジン (3 0 0 m g)
をテトラヒドロフラン (3 0 m l) 中に溶解させた。こ
の溶液中にジシクロヘキシルカルボジイミド (3 . 0 0
g) を加えて溶解させ、室温で約 1 2 時間攪拌した。白
色析出物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣
をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (C H
C l ₃ : アセトン = 1 0 : 1 → 1 0 : 2) して、標題化
合物を得た。 収量 : 3 . 9 6 g

¹ H - N M R (i n C D C l ₃ , 4 : 1 i s o m e r i c
m i x t u r e) : δ 8 . 5 4 (2 H , d d) 、 8 . 3 0 -
8 . 2 2 (4 H , m) 、 7 . 9 5 & 7 . 9 4 (0 . 8 &
0 . 2 H , e a c h s) 、 7 . 1 8 (2 H , d d) 、
5 . 8 2 , 5 . 6 8 , 5 . 4 7 & 5 . 4 0 (0 . 2 ,
0 . 8 , 0 . 8 & 0 . 2 H , e a c h b r o a d t)
、 4 . 1 5 & 4 . 0 7 (3 . 6 & 0 . 4 H , e a c h
m) 、 3 . 6 6 & 3 . 5 9 (1 . 6 & 0 . 4 H , e a c
h b r o a d) 、 3 . 1 6 (4 H , m) 、 2 . 9 4 -
2 . 8 8 (1 5 H , m) 、 2 . 5 0 (4 H , m) 、 1 .

9.8 & 1.94 (2.4 & 0.6 H, each s)、
1.125 (6 H, d)

実施例 12

(a) N - [2 - (tert - ブチルオキシカルボニルア
ミノ) エチル] - N - [4 - ヒドロキシ - 1 - メチル -
2 - [(1 - プロピル) ジチオ] - 1 - ブテニル] ホル
ムアミド

水酸化ナトリウム (2.0 g) を水 (50 ml) 中に溶解させ、中間体 8 (9.2 g) を加えて室温下 5 分間放置した。この水溶液に n - プロピルチオ硫酸ナトリウム (8 g) を粉末のまま加えた。添加直後に淡褐色油状物質が析出した。この反応液中に酢酸エチル (100 ml) 加えて分配した。この酢酸エチル層を合せて無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、標題化合物のアミノ基が Boc 基で保護された化合物を得た。

収量 : 9.07 g

^1H - NMR (in CD_3OD , 5 : 2 isomeric mixture) : δ 8.00 & 7.93 (0.29 & 0.71 H, each s)、3.72 (2 H, t)、3.53 (2 H, broad m)、3.23 (2 H, t)、2.89 (2 H, t)、2.67 (2 H, t)、2.06 & 2.01 (2.14 & 0.86 H, each s)、

1. 67 (2 H, m)、1. 43 (9 H, s)、0. 99 (3 H, m)

(b) N - (2 - アミノエチル) - N - [4 - [2 - [(5 - ジメチルアミノナフチルスルホニル) アミノ] エチルアミノカルボニルオキシ] - 1 - メチル - 2 - [(1 - プロピル) ジチオ - 1 - ブテニル] ホルムアミド塩酸塩

前記 (a) の化合物 (9. 07 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) 中に溶解させ、カルボジイミダゾール (4. 05 g) を加えて40℃水浴中でこれを溶解させた。この溶液中に化合物 A (7. 6 g) を加えて室温で1昼夜攪拌した。不溶物を濾去して濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、標題化合物の Boc 保護体を得た。

収量: 15. 3 g

¹H - NMR (in CD₃OD, 3:1 isomeric mixture): δ 8. 56, 8. 33, 8. 19 (each 1 H, each d)、7. 97 & 7. 87 (0. 25 & 0. 75 H, each s)、7. 58 (2 H, m)、7. 29 (1 H, d)、4. 14 (2 H, t)、3. 49 & 3. 19 (each 2 H, each broad t)、3. 10 (2 H, t)、2. 95 - 2. 88 (4 H, m)、2. 89 (6 H, s)、2. 65 (2 H, m)、2. 00 & 1. 95 (2. 1 & 0. 9 H,

e a c h s)、1.64 (2H, m)、1.41 (9H, s)、0.97 (3H, m)

前記 Boc 保護体 (15.3 g) トリフルオロ酢酸 (40 ml) を加えて氷冷下溶解させ、室温で約 10 分間放置した。このトリフルオロ酢酸溶液を炭酸水素ナトリウム懸濁水 (200 ml) 中に徐々に滴加した。黄色蛍光性の粘性粉末が析出した。この混合液中に酢酸エチル (200 ml) を加えて分配した。酢酸エチル層を水洗後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (CHCl_3 : メタノール = 45 : 1 \rightarrow 20 : 1) し、11.12 g の残渣を得た。これをエタノールに溶解させて 1N 塩酸 (18.6 ml) を加えて濃縮した。残渣に再度エタノールを加えて濃縮し、これをエーテル : ヘキサン = 2 : 1 の混合溶媒 (400 ml) 中に滴加した。得られた淡黄色の粉末性固体を汜取し、減圧乾燥させて、標題化合物を得た。

収量 : 9.17 g

^1H -NMR (in CD_3OD , 10 : 1 isomeric mixture) : δ 8.56 & 8.51 (each 1H, each d)、8.24 (1H, dd)、7.96 & 7.89 (0.9 & 0.1H, each s)、7.70 - 7.67 (2H, m)、7.56 (1H, broad d)、4.20 (2H, t)、3.71 (2H, t)

、3.16 (2H, t)、3.12 (2H, t)、3.09 (6H, s)、2.98 (2H, t)、2.91 (2H, t)、2.70 (2H, t)、2.08 & 2.00 (2.7 & 0.3H, each s)、1.67 (2H, q)、0.99 (3H, t)

実施例 13

(a) N - [2 - (tert - ブチルオキシカルボニルアミノ) エチル] - N - [4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - [(2 - プロピル) ジチオ] - 1 - ブテニル] ホルムアミド

水酸化ナトリウム (2.0 g) を水 (30 ml) 中に溶解させ、中間体 8 (9.4 g) を加えて室温下 5 分間放置した。この水溶液に 2 - プロピルチオ硫酸ナトリウム (9.0 g) を粉末のまま加えた。添加直後に淡黄色油状物質が析出した。この反応液中にクロロホルム (100 ml) 加えて分配し、さらにその水層をクロロホルム (100 ml) と分配した。この層を合せて無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、標題化合物のアミノ基が Boc 基で保護された化合物を得た。

収量： 6.81 g

¹H - NMR (in CD₃OD, 5 : 2 isomeric mixture) : δ 8.00 & 7.96 (0.28 & 0.72H, each s)、3.70 (2H, t)、3.5

4 & 3. 25 (each 2H, each broad t)、2. 96 (1H, m)、2. 89 (2H, t)、2. 06 & 2. 01 (2. 1 & 0. 9H, each s)、1. 43 (9H, s)、1. 28 (6H, d)

^1H -NMR (in CDCl_3 , 3:1 isomeric mixture) : δ 8. 05 & 7. 97 (0. 75 & 0. 25H, each s)、3. 80 (2H, t)、3. 78 (2H, t)、3. 57 (2H, broad)、3. 31 (2H, broad t)、2. 95 (1H, m)、2. 88 (2H, t)、2. 03 & 1. 99 (2. 25 & 0. 75H, s)、1. 45 & 1. 43 (9H, each s)、1. 28 (6H, d)

(b) N - (2 - アミノエチル) - N - [4 - [2 - [(5 - ジメチルアミノナフチルスルホニル) アミノ] エチルアミノカルボニルオキシ] - 1 - メチル - 2 - [(2 - プロピル) ジチオ] - 1 - ブテニル] ホルムアミド塩酸塩

前記 (a) の化合物 (3. 8 g) をテトラヒドロフラン (20 ml) 中に溶解させ、カルボニルジイミダゾール (1. 7 g) を粉末のまま加えて40℃水浴中でこれを溶解させた。この溶液中に化合物A (2. 95 g) を加えて室温で約5時間攪拌した。不溶物を濾去して濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、標題化合物のBoc保護

体を得た (CHCl_3 : メタノール = 80 : 1 \rightarrow 50 : 1)。

収量 : 6.68 g

^1H -NMR (in CD_3OD , 7 : 3 isomeric mixture) : δ 8.56, 8.32, 8.18 (each 1H, each d)、7.99 & 7.91 (0.3 & 0.7H, each s)、7.59 (2H, m)、7.27 (1H, d)、4.12 (2H, t)、3.51 (2H, broad)、3.21 (2H, broad)、3.10 (2H, t)、2.96 - 2.89 (5H, m)、2.88 (6H, s)、2.00 & 1.94 (2.1 & 0.9H, each s)、1.41 (9H, s)、1.26 (6H, d)

前記 Boc 保護体 (3.3 g) にトリフルオロ酢酸 (15 ml) を加えて氷冷下溶解させ、室温で約 10 分間放置した。このトリフルオロ酢酸溶液を炭酸水素ナトリウム懸濁水 (100 ml) 中に徐々に滴加した。黄色蛍光性の粘性粉末が析出した。この混合液中に酢酸エチル (100 ml) を加えて分配した。酢酸エチル層を水洗後、1N 塩酸 (50 ml) と分配した。この水層に硫酸ナトリウムを加えて pH 9 とし、クロロホルム (100 ml) と分配した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (CHCl_3

g (3.99 mmol) の残渣を得た。これをエタノール (150 ml) に溶解させて 1 N 塩酸 (4.0 ml) を加えて濃縮した。残渣に再度エタノールを加えて濃縮し、これをエーテル (200 ml) 中に滴加した。得られた淡黄色の粉末性固体を濾取し、減圧乾燥して、標題化合物を得た。

収量: 2.24 g

^1H -NMR (in CD_3OD , 10:1 isomeric mixture): δ 8.57 (1H, d)、8.36 (1H, d)、8.20 (1H, d)、8.08 & 7.99 (0.1 & 0.9 H, each s)、7.63 - 7.59 (2H, m)、4.18 (2H, t)、3.72 (2H, t)、3.18 (2H, t)、3.12 (2H, t)、3.02 - 2.96 (3H, m)、2.94 (6H, s)、2.90 (2H, t)、2.07 & 2.00 (3H, each s)、1.28 (6H, d)

実施例 14

(a) N - [2 - (tert - ブチルオキシカルボニルアミノ) エチル] - N - [4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - [(2 - ブチル) ジチオ - 1 - ブテニル] ホルムアミド

水酸化ナトリウム (2.0 g) を水 (50 ml) 中に溶解させ、中間体 8 (9.2 g) を加えて溶解させた。

この水溶液に 2 - ブチルチオ硫酸ナトリウム (8 g) を粉末のまま加えた。添加直後に淡褐色油状物質が析出した。この反応液中に酢酸エチル (200 ml) 加えて分配し、この酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃のみ → CHCl₃:メタノール = 40:1) にて精製して、標題化合物のアミノ基が Boc 基で保護された化合物を得た。

収量: 4.1 g

¹H - NMR (in CD₃OD, 3:1 isomeric mixture): δ 8.00 & 7.96 (0.25 & 0.75 H, each s)、3.70 (2 H, t)、3.53 (2 H, broad t)、3.24 (2 H, broad t)、2.90 (2 H, t)、2.76 (1 H, m)、2.06 & 2.01 (2.1 & 0.9 H, each s)、1.67 & 1.52 (each 1 H, each m)、1.43 (9 H, s)、1.27 (3 H, d)、0.98 (3 H, d)

(b) N - (2 - アミノエチル) - N - [4 - [2 - [(5 - ジメチルアミノナフチルスルホニル) アミノ]エチルアミノカルボニルオキシ] - 2 - [(2 - ブチル)ジチオ - 1 - ブテニル]ホルムアミド塩酸塩

前記 (a) の化合物 (4.1 g) をテトラヒドロフラン (30 ml) 中に溶解させ、カルボニルジイミダゾー

ル (1.8 g) を粉末のまま加えてこれを溶解させ、室温 1 時間放置した。この溶液中に化合物 A (2.95 g) を加えて室温で約 6 時間攪拌した。不溶物を濾去して濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、標題化合物の Boc 保護体を得た (CHCl_3 : メタノール = 80 : 1 \rightarrow 50 : 1)。

収量 : 2.92 g

^1H -NMR (in d_6 -DMSO, 4 : 1 isomeric mixture) : δ 8.46 (1H, d)、8.26 (1H, d)、8.09 (1H, d)、7.95 (1H, broad s)、7.79 (1H, s)、7.63 – 7.57 (2H, m)、7.26 (1H, d)、7.01 (1H, broad)、6.79 (1H, broad)、4.01 & 3.95 (1.5 & 0.5H, each t)、3.36 (2H, m)、3.04 (2H, q)、2.98 (2H, q)、2.83 (6H, s)、2.8 – 2.72 (5H, m)、1.92 & 1.87 (2.4 & 0.6H, s)、1.57 & 1.44 (each 1H, each m)、1.36 (9H, s)、1.18 (3H, d)、0.89 (3H, t)

前記 Boc 保護体 (2.8 g) を氷冷し、これにトリフルオロ酢酸 (30 ml) を加えて氷冷下溶解させ、室温で約 15 分間放置した。このトリフルオロ酢酸溶液を

炭酸水素ナトリウム懸濁水（150 ml）中に徐々に滴加した。黄色蛍光性の粘性粉末が析出した。この混合液中にクロロホルム（100 ml）を加えて分配した。クロロホルム層を水洗後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（CHCl₃：メタノール＝50：1→20：1）し、2.15 gの泡状物を得た。これをエタノール（150 ml）に溶解させて1H NMR（3.5 ml）を加えて濃縮した。残渣に再度エタノールを加えて濃縮し、これをクロロホルム（20 ml）中に溶解させてエーテル（250 ml）中に滴加した。得られた淡黄色の粉末性固体を濾取し、減圧乾燥させて、標題化合物を得た。

収量： 1.82 g

¹H-NMR（in d₆-DMSO, 6:1 isomeric mixture）：δ 8.49, 8.30 & 8.10（each 1H, each d）、8.05-7.97（4H, broad）、7.85（1H, s）、7.61（2H, m）、7.29（1H, d）、7.11（1H, broad）、4.02（2H, t）、3.61（2H, t）、2.99（2H, q）、2.88（2H, broad）、2.85（6H, s）、2.85-2.74（5H, m）、1.96 & 1.89（2.6 & 0.4H, each s）、1.55 & 1.46（e a

WO 94/05424
c h 1 H, e a c h m)、1. 19 (3 H, d)、
0. 90 (3 H, t)

実施例 15

(a) N - [2 - (tert - ブチルオキシカルボニルア
ミノ) エチル] - N - [4 - ヒドロキシ - 1 - メチル -
2 - (1 - ペンチル) ジチオ - 1 - ブテニル] ホルムア
ミド 水酸化ナトリウム (4. 0 g) を水 (50 ml)
中に溶解させ、中間体 8 (18. 4 g) を加えて室温下
5 分間放置した。この水溶液に 1 - ペンチルチオ硫酸ナ
トリウム (20 g) を粉末のまま加えた。添加直後に淡
黄色油状物質が析出した。この反応液中にクロロホルム
(100 ml) 加えて分配し、さらにその水層をクロロ
ホルム (100 ml) と分配した。この層を合せて無水
硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮し、シリカゲル
カラムクロマトグラフィーにて精製して、標題化合物の
アミノ基が Boc 基で保護された化合物を得た。

収量: 18. 22 g

¹ H - NMR (in d₆ - DMSO, 3 : 1 isom
eric mixture) : δ 7. 94 & 7. 83 (0. 25 &
0. 75 H, e a c h s)、6. 92 & 6. 83
(0. 25 & 0. 75 H, e a c h b r o a d)、
4. 71 & 4. 68 (0. 75 & 0. 25 H, e a c h
t)、3. 52 & 3. 47 (1. 5 & 0. 5 H, q &
m)、3. 36 (2 H, b r o a d)、3. 04 (2 H,

t)、2.74 (2H, t)、2.65 (2H, t)、
1.98 & 1.91 (2.25 & 0.75 H, each
s)、1.57 (2H, m)、1.37 (9H, s)、
1.28 (4H, m)、0.85 (3H, m)

(b) N - (2 - アミノエチル) - N - [4 - [2 -
[(5 - ジメチルアミノナフチルスルホニル) アミノ]
エチルアミノカルボニルオキシ] - 1 - メチル - 2 -
[1 - ペンチル) ジチオ] - 1 - ブテニル] ホルムアミ
ド塩酸塩

前記 (a) で得た化合物 (6.1 g) をテトラヒドロ
フラン (25 ml) 中に溶解させ、カルボニルジイミダ
ゾール (2.56 g) を粉末のまま加えて40℃水浴中
でこれを溶解させた。この溶液中に化合物 A (4.7 g)
を加えて室温で約10時間攪拌した。不溶物を濾去して
濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム
クロマトグラフィーにて精製して、標題化合物の Boc
保護体を得た (CHCl₃ : メタノール = 80 : 1 → 40 : 1)。
収量 : 5.75 g

¹H - NMR (in CD₃OD, 3 : 1 isomeric
mixture) : δ 8.56, 8.31, 8.18 (each
1H, each d)、7.89 & 7.87
(0.25 & 0.75 H, each s)、7.58
(2H, q)、7.28 (1H, d)、4.14 (2H,
t)、3.49 (2H, broad)、3.19 (2H,

t)、3.10 (2H, t)、2.95-2.88 (4H, m)、2.88 (6H, s)、2.67 (2H, t)、2.00 & 1.95 (2.25 & 0.75H, t)、1.62 (2H, m)、1.41 (9H, s)、1.33 (4H, m)、0.90 (3H, t)

前記 Boc 保護体 (5.66 g) を氷冷し、これにトリフルオロ酢酸 (30 ml) を加えて氷冷下溶解させ、室温で約 40 分間放置した。このトリフルオロ酢酸溶液を炭酸水素ナトリウム懸濁水 (150 ml) 中に徐々に滴加した。黄色蛍光性の粘性析出物が得られた。この混合液中にクロロホルム (100 ml) を加えて分配した。クロロホルム層を水洗後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4.54 g の残渣を得た。これをエタノール (150 ml) に溶解させて 1 N 塩酸 (7.3 ml) を加えて濃縮した。残渣に再度エタノールを加えて濃縮し、これをトリクロロメタン (15 ml) に溶解させてエーテル (150 ml) 中に滴加した。得られた淡黄色粘性固体をヘキサン中で固化させ、得られた粉末性固体を汜取し、減圧乾燥させて、標題化合物を得た。

収量: 4.55 g

^1H -NMR (in d_6 -DMSO, 10:1 isomeric mixture): δ 8.48, 8.28 & 8.09

(each 1 H, each d)、8.04 - 7.96 (3 H, broad)、7.82 (1 H, s)、7.61 (2 H, m)、7.28 (1 H, d)、7.14 (1 H, t)、4.03 (2 H, t)、3.59 (2 H, broad)、2.99 (2 H, q)、2.90 - 2.78 (12 H, m)、2.67 (2 H, t)、1.97 & 1.90 (2.7 & 0.3 H, s)、1.55 (1 H, m)、1.32 - 1.24 (4 H, m)、0.85 (3 H, m)

実施例 16

(a) N - [2 - (tert - ブチルオキシカルボニルアミノ) エチル] - N - [4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - [(1 - メチルブチル) ジチオ] - 1 - プテニル]
ホルムアミド

水酸化ナトリウム (4.0 g) を水 (120 ml) 中に溶解させ、中間体 8 (18.4 g) を加えて室温下 5 分間放置した。この水溶液に 1 - メチルブチルチオ硫酸ナトリウム (20 g) を粉末のまま加えた。添加直後に黄褐色の粘稠な油状物質が浮上した。この反応液中にクロロホルムを加えて分配し、油状成分を抽出・水洗した。このクロロホルム層を合せて無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ : MeOH = 40 : 1 → 30 : 1) にて精製して、標題化合物のアミノ基が Boc 基で保護さ

れた化合物を得た。

収量： 18.92 g

^1H -NMR (in d_6 -DMSO, 4:1 isomeric mixture) : δ 7.95 & 7.86 (0.2 & 0.8 H, each s)、6.92 & 6.83 (0.2 & 0.8 H, each broad)、4.71 & 4.66 (0.8 & 0.2 H, each t)、3.51 & 3.46 (1.6 & 0.4 H, each q)、3.37 (2 H, broad)、3.06 (2 H, q)、2.81 (1 H, m)、2.74 (2 H, t)、1.98 & 1.90 (2.4 & 0.6 H, each s)、1.54 (1 H, m)、1.37 (10 H, m & s)、1.20 (3 H, d)、0.87 (3 H, t)

(b) N-(2-アミノエチル)-N-[4-[2-[(5-ジメチルアミノナフチルスルホニル)アミノ]エチルアミノカルボニルオキシ]-1-メチル-2-[(1-メチルブチル)ジチオ]-1-ブテニル]ホルムアミド塩酸塩

前記(a)で得た化合物(4.3 g)をテトラヒドロフラン(15 ml)中に溶解させ、カルボニルジイミダゾール(1.8 g)を粉末のまま加えてこれを溶解させ、50℃水浴中で約20分間加温した。この溶液中に化合物A(3.3 g)を加えて室温で約12時間攪拌した。不溶物および析出物を濾去して濾液を減圧濃縮した。得

られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、標題化合物のBoc保護体を得た(CHCl₃:メタノール=80:1→60:1)。

収量: 3.40 g

¹H-NMR (in CD₃OD, 5:2 isomeric mixture): δ 8.56, 8.31, 8.18 (each 1H, each d), 7.98 & 7.90 (0.29 & 0.71H, each d), 7.58 (2H, q), 7.27 (1H, d), 4.12 (2H, t), 3.50 (2H, m), 3.20 (2H, t), 3.10 (2H, t), 2.95 & 2.91 (4H, m), 2.88 (6H, s), 2.80 (1H, m), 2.00 & 1.94 (1.14 & 0.86H, each s), 1.58 (1H, m), 1.48-1.38 (12H, m), 1.25 (3H, d), 0.91 (3H, t)

前記Boc保護体(3.22g)を氷冷し、これにトリフルオロ酢酸(20ml)を加えて氷冷下溶解させ、室温で約40分間放置した。このトリフルオロ酢酸溶液を炭酸水素ナトリウム懸濁水(150ml)中に徐々に滴加した。黄色蛍光性の粘性析出物が得られた。この混合液中にクロロホルム(100ml)を加えて分配した。クロロホルム層を水洗後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィーにて精製し、2.70 g の残渣を得た。これをエタノール (150 ml) に溶解させて 1 N 塩酸 (4.3 ml) を加えて濃縮した。残渣に再度エタノールを加えて濃縮し、これをクロロホルム (15 ml) に溶解させてエーテル (150 ml) 中に滴加した。得られた淡黄色の粉末固体を汙取し、減圧乾燥させて、標題化合物を得た。

収量 : 2.48 g

^1H -NMR (in CD_3OD , 9:1 isomeric mixture) : δ 8.57, 8.31 & 8.18 (each 1H, each d), 8.07 & 7.99 (0.1 & 0.9H, each s), 7.58 (2H, q), 7.28 (1H, d), 4.18 (2H, t), 3.71 (2H, t), 3.18 (2H, t), 3.12 (2H, t), 2.98 (2H, t), 2.92 - 2.84 (9H, m), 2.08 & 2.00 (2.7 & 0.3H, each s), 1.58 (1H, m), 1.50 - 1.40 (3H, m), 1.28 (3H, d), 0.92 (3H, t)

実施例 17

(a) N - [2 - (tert - ブチルオキシカルボニルアミノ) エチル] - N - [4 - ヒドロキシ - 2 - [(3 - ペンチル) ジチオ] - 1 - ブテニル] ホルムアミド

水酸化ナトリウム (4.0 g) を水 (100 ml) 中

に溶解させ、中間体 8 (18.4 g) を加えて室温下 5 分間放置した。この水溶液に 3 - ペンチルチオ硫酸ナトリウム (20 g) を粉末のまま加えた。添加直後に黄褐色の粘稠な油状物質が析出した。この反応液中にクロロホルムを加えて分配し、油状成分を抽出・水洗した。このクロロホルム層を合せて無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ : メタノール = 80 : 1 → 30 : 1) にて精製して、標題化合物のアミノ基が Boc 基で保護された化合物を得た。

収量 : 15.3 g

¹H - NMR (in d₆-DMSO, 4 : 1 isomeric mixture) : δ 7.95 & 7.85 (0.2 & 0.8 H, each s)、6.86 & 6.82 (0.2 & 0.8 H, each broad)、4.71 & 4.67 (0.8 & 0.2 H, each t)、3.52 & 3.47 (1.6 & 0.4 H, each q)、3.37 (2 H, broad)、3.05 (2 H, q)、2.75 (2 H, t)、2.58 (1 H, m)、1.98 & 1.90 (2.4 & 0.6 H, each s)、1.54 (4 H, m)、1.37 (9 H, s)、0.91 (6 H, m)

(b) N - (2 - アミノエチル) - N - [4 - [2 - [(5 - ジメチルアミノナフチルスルホニル) アミノ]

エチルアミノカルボニルオキシ] - 1 - メチル - 2 -
[(3 - ペンチル) ジチオ] - 1 - ブテニル] ホルムア
ミド塩酸塩

前記 (a) で得た化合物 (6.1 g) をテトラヒドロフラン (25 ml) 中に溶解させ、カルボジニルイミダゾール (2.6 g) を粉末のまま加えて 40℃ 水浴中で溶解させた。この溶液中に化合物 A (4.7 g) を加えて室温で約 13 時間攪拌した。不溶物および析出物を濾去して濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、標題化合物の Boc 保護体を得た (CHCl₃ : メタノール = 80 : 1 → 40 : 1)。

収量 : 6.54 g

¹H - NMR (in CD₃OD, 4 : 1 isomeric mixture) : δ 8.56, 8.32, 8.18 (each 1H, each d), 7.90 & 7.89 (0.2 & 0.8H, each s), 7.58 (2H, q), 7.28 (1H, d), 4.13 (2H, t), 3.49 (2H, broad), 3.20 (2H, t), 3.10 (2H, t), 2.95 & 2.91 (4H, m), 2.88 (6H, s), 2.57 (1H, m), 2.00 & 1.94 (2.4 & 0.6H, each s), 1.61 (4H, m), 1.43 & 1.41 (9H, s), 0.96 (6H, t)

前記 Boc 保護体 (6.0 g) を氷冷し、これにトリフルオロ酢酸 (30 ml) を加えて氷冷下溶解させ、室温で約 15 分間放置した。このトリフルオロ酢酸溶液を炭酸水素ナトリウム懸濁水 (200 ml) 中に徐々に滴加した。黄色蛍光性の粘性析出物が得られた。この混合液中にクロロホルムを加えて分配した。クロロホルム層を水洗後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 ($\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 30 : 1 \rightarrow 15 : 1$) し、7.20 g の残渣を得た。これを 2-プロパノール (200 ml) に溶解させて 1 N 塩酸 (11.5 ml) を加えて濃縮した。残渣にクロロホルムを加えて溶解させ、エーテル (150 ml) 中に滴加した。析出物に粘性があったので、エーテル層を捨てて残渣にヘキサンを加えて固化させた。得られた淡黄色の粉末性固体を濾取し、減圧乾燥させて、標題化合物を得た。

収量: 7.02 g

^1H -NMR (in d_6 -DMSO, 9:1 isomeric mixture): δ 8.47, 8.27 & 8.09 (each 1H, each d), 8.04-7.97 (4H, broad), 7.86 & 7.83 (0.1 & 0.9H), 7.61 (2H, m), 7.27 (1H, d), 7.12 (1H, broad), 4.04 (2H,

t)、3.59 (2H, broad t)、2.99
 (2H, broad q)、2.92-2.78 (12
 H, m)、2.60 (1H, m)、1.96 (3H, s)
 、1.53 (4H, m)、0.90 (6H, t)

実施例 18

(a) N - [2 - (tert - ブチルオキシカルボニルア
 ミノ) エチル] - N - [4 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘ
 キシルジチオ - 1 - メチル - 1 - ブテニル] ホルムアミ
 ド

水酸化ナトリウム (2.0 g) を水 (80 ml) 中に
 溶解させ、中間体 8 (9.2 g) を加えて室温下 5 分間
 放置した。この水溶液にシクロヘキシルチオ硫酸ナトリ
 ウム (10 g) を粉末のまま加えた。添加直後に淡黄色
 油状物質が析出した。この反応液中にクロロホルム (1
 00 ml) 加えて分配し、さらにその水層をクロロホル
 ム (100 ml) と分配した。このクロロホルム層を合
 せて無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮し、シ
 リカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、標題
 化合物のアミノ基が Boc 基で保護された化合物を得た。

収量: 1.81 g

¹H - NMR (in d₆ - DMSO, 3:1 isom
 eric mixture): δ 7.95 & 7.85 (0.25 &
 0.75 H, each s)、6.92 & 6.82
 (0.25 & 0.75 H, each broad)、

4. 68 & 4. 65 (0. 75 & 0. 25 H, each broad t)、3. 51 & 3. 46 (1. 5 & 0. 5 H, each q)、3. 38 (2 H, broad)、3. 07 (2 H, broad q)、2. 76 - 2. 68 (3 H, m)、1. 98 (3 H, s)、1. 90, 1. 68 & 1. 53 (5 H, m)、1. 37 (9 H, s)、1. 28 - 1. 14 (5 H, m)

(b) N - (2 - アミノエチル) - N - [4 - [2 - [(5 - ジメチルアミノナフチルスルホニル) アミノ] エチルアミノカルボニルオキシ] - 1 - メチル - 2 - シクロヘキシルジチオ - 1 - ブテニル] ホルムアミド塩酸塩

前記 (a) で得た化合物 (1. 77 g) をテトラヒドロフラン (15 ml) 中に溶解させ、カルボニルジイミダゾール (0. 72 g) を粉末のまま加えて 40℃ 水浴中で溶解させた。この溶液中に化合物 A (1. 5 g) を加えて室温で約 15 時間攪拌した。不溶物および析出物を濾去して濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、標題化合物の Boc 保護体を得た (CHCl₃ : MeOH = 80 : 1 → 30 : 1)。

収量 : 2. 71 g

¹H - NMR (in CD₃OD) : δ 8. 56, 8. 32, & 8. 19 (each 1 H, each d)

、 7 . 8 8 (1 H , d) 、 7 . 5 8 (2 H , q) 、
7 . 2 7 (1 H , d) 、 4 . 1 2 (2 H , t) 、 3 . 3
0 (2 H , b r o a d) 、 3 . 2 2 (2 H , t) 、
3 . 1 0 (2 H , t) 、 2 . 9 6 & 2 . 9 0 (4 H , m)
、 2 . 8 8 (6 H , s) 、 2 . 7 0 (1 H , m) 、
1 . 9 9 (3 H , s) 、 1 . 9 8 - 1 . 9 4 (2 H , m)
、 1 . 7 5 (2 H , m) 、 1 . 6 0 (1 H , m) 、
1 . 4 1 (9 H , s) 、 1 . 3 4 - 1 . 2 8 (5 H , m)

前記 B o c 保護体 (2 . 6 4 g) を氷冷し、これにトリフルオロ酢酸 (3 0 m l) を加えて氷冷下溶解させ、5 0 ℃ 水浴中で約 1 5 分間放置した。このトリフルオロ酢酸溶液を炭酸水素ナトリウム懸濁水 (1 5 0 m l) 中に徐々に滴加した。黄色蛍光性の粘性析出物が得られた。この混合液中にクロロホルム (1 0 0 m l) を加えて分配した。クロロホルム層を水洗後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C H C l ₃ : メタノール = 6 0 : 1 → 1 5 : 1) にて精製し、1 . 7 6 g の残渣を得た。これをエタノール (1 5 0 m l) に溶解させて 1 N 塩酸 (2 . 8 m l) を加えて濃縮した。残渣に再度エタノールを加えて濃縮し、これをクロロホルム (1 0 m l) に溶解させてエーテル (1 5 0 m l) 中に滴加した。得られた淡黄色の粉末固体を汙取し、減圧乾燥させて、標題化合物を得た。

収量 : 1. 24 g

^1H -NMR (in CD_3OD , 12:1 isomeric mixture) : δ 8.57, 8.39 & 8.21 (each 1H, each d), 8.07 & 7.99 (0.08 & 0.92H, each s), 7.62 (2H, q), 7.38 (1H, d), 4.17 (2H, t), 3.72 (2H, t), 3.19 (2H, t), 3.12 (2H, t), 2.98 (2H, t), 2.96 (6H, s), 2.92 (2H, t), 2.76 (1H, m), 2.07 (3H, s), 1.98 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.62 (1H, m), 1.38 - 1.24 (5H, m)

^1H -NMR (in d_6 -DMSO) : δ 8.48, 8.28 & 8.09 (each 1H, each d), 7.99 (4H, broad), 7.85 (1H, s), 7.61 (2H, m), 7.28 (1H, d), 7.10 (1H, broad), 4.02 (2H, t), 3.60 (2H, t), 2.99 (2H, q), 2.89 (2H, t), 2.85 (6H, s), 2.84 - 2.79 (4H, m), 2.74 (1H, m), 1.96 (3H, s), 1.89 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.53 (1H, m), 1.30 - 1.15 (5H, m)

実施例 19

(a) N - [2 - (tert - ブチルオキシカルボニルア
ミノ) エチル] - N - [4 - ヒドロキシ - 1 - メチル -
2 - [(1 - ドデシル) ジチオ] - 1 - ブテニル] ホル
ムアミド

水酸化ナトリウム (2 . 0 g) を水 (7 0 m l) 中に溶解させ、中間体 8 (9 . 2 g) を加えて室温下 5 分間放置した。この水溶液に 1 - ドデシルチオ硫酸ナトリウム (6 g) を粉末のまま加えた。溶解速度が小さかったので、超音波処理を施した。粉末の溶解に伴い、黄褐色のアメ状物質が析出した。この反応液中にクロロホルム (1 0 0 m l) 加えて分配し、さらにその水層をクロロホルム (1 0 0 m l) と分配した。このクロロホルム層を合せて無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、標題化合物のアミノ基が B o c 基で保護された化合物を得た。

収量 : 4 . 1 1 g

¹ H - N M R (i n d₆ - D M S O , 4 : 1 i s o m e r i c m i x t u r e) : δ 7 . 9 5 & 7 . 8 3 (0 . 2 & 0 . 8 H , e a c h s) 、 6 . 8 8 & 6 . 7 9 (0 . 2 & 0 . 8 H , e a c h b o r a d) 、 4 . 6 8 (1 H , b r o a d t) 、 3 . 5 3 & 3 . 4 8 (1 . 6 & 0 . 4 H , e a c h q) 、 3 . 3 6 (2 H , b r o a d) 、 3 . 0 5 (2 H , b r o a d) 、 2 . 7

4 (2 H, t)、2.65 (2 H, t)、1.98 &
1.91 (2.4 & 0.63 H, each s)、
1.56 (2 H, m)、1.37 (9 H, s)、1.3
2-1.24 (18 H, m)、0.86 (3 H, t)

(b) N - (2 - アミノエチル) - N - [4 - [2 -
[(5 - ジメチルアミノナフチルスルホニル) アミノ]
エチルアミノカルボニルオキシ] - 1 - メチル - 2 - ド
デシルジチオ - 1 - ブテニル] ホルムアミド塩酸塩

前記 (a) で得た化合物 (4.07 g) をテトラヒドロフラン (30 ml) 中に溶解させ、カルボニルジイミダゾール (1.4 g) を粉末のまま加えて室温で約 4 時間放置した。この溶液中に化合物 A (2.6 g) を加えて室温で約 16 時間攪拌した。不溶物および析出物を濾去して濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、標題化合物の Boc 保護体を得た (CHCl₃ : メタノール = 80 : 1 → 50 : 1)。

収量 : 5.20 g

¹H - NMR (in CD₃OD, 5 : 2 isomeric mixture) : δ 8.56, 8.31 & 8.18 (each 1 H, each d)、7.97 & 7.87
(0.29 & 0.71 H, each s)、7.58
(2 H, q)、7.27 (1 H, d)、4.14 (2 H, t)、3.49 (2 H, broad)、3.19 (2 H,

t)、3.10 (2 H, t)、2.95 - 2.88 (4 H, m)、2.88 (6 H, s)、2.67 (2 H, t)、2.00 & 1.95 (2.14 & 0.86 H, each s)、1.61 (2 H, m)、1.41 (9 H, s)、1.38 - 1.24 (18 H, m)、0.90 (3 H, t)

前記 Boc 保護体 (5.25 g) を氷冷し、これにトリフルオロ酢酸 (30 ml) を加えて氷冷下溶解させ、室温で 0.5 時間放置した。このトリフルオロ酢酸溶液を炭酸水素ナトリウム懸濁水 (150 ml) 中に徐々に滴加した。黄色蛍光性の粘性析出物が得られた。この混合液中にクロロホルムを加えて分配した。クロロホルム層を水洗後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{メタノール} = 50 : 1 \rightarrow 20 : 1$) にて精製し、3.56 g (4.92 mmol) の残渣を得た。これをエタノール (150 ml) に溶解させて 1 N 塩酸 (4.9 ml) を加えて濃縮した。残渣に再度エタノールを加えて濃縮し、これをクロロホルム (10 ml) に溶解させてエーテル (150 ml) 中に滴加した。得られた淡黄色アメ状沈降物が得られた。エーテル層を捨て、ヘキサンをこれに加えて固化させた。得られた粉末性固体を汙取し、減圧乾燥させて、標題化合物を得た。

収量 : 3.30 g

^1H -NMR (in CD_3OD , 10:1 isomeric mixture) : δ 8.57, 8.36 & 8.19 (each 1H, each d), 8.06 & 7.96 (0.1 & 0.9H, each s), 7.60 (2H, q), 7.34 (1H, d), 4.19 & 4.15 (1.8 & 0.2H, each t), 3.76 & 3.71 (0.2 & 1.8H, each t), 3.17 (2H, t), 3.12 (2H, t), 2.97 (2H, t), 2.93 (6H, s), 2.91 (2H, t), 2.72 (2H, m), 2.07 & 2.00 (2.7 & 0.3H, each s), 1.63 (2H, m), 1.39 (2H, m), 1.38 - 1.26 (18H, m), 0.89 (3H, t)

実施例 20

(a) N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N - [4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - [(1 - メチルブチル) ジチオ] - 1 - ブテニル] ホルムアミド

水酸化ナトリウム (1.0 g) を水 (50 ml) 中に溶解させ、この溶液中に中間体 9 (2.4 g) を加えて溶解させ、食塩にて飽和させた。この溶液中に 1 - メチルブチルチオ硫酸ナトリウム (約 8 g) を粉末のまま加えた。室温で約 15 分間攪拌したが油状物質の析出は認められなかった。反応液とクロロホルムとを分配し、ク

ロロホルム層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた。この溶液を減圧濾去して標題化合物を得た。

^1H -NMR (in CDCl_3 , 4:1 isomeric mixture) : δ 8.03 & 8.02 (0.2 & 0.8 H, each s)、3.79 (2 H, t)、3.6 – 3.4 (2 H, broad)、2.87 (2 H, t)、2.78 (1 H, m)、2.53 (2 H, broad)、2.23 & 2.20 (4.8 & 1.2 H, each s)、2.04 & 2.02 (2.4 & 0.6 H, each s)、1.59 (1 H, m)、1.48 – 1.36 (3 H, m)、1.27 (3 H, d)、0.91 (3 H, m)

(b) N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N - [4 - [2 - [(5 - ジメチルアミノナフチルスルホニル) アミノ] プロピオニルオキシ] - 1 - メチル - 2 - [(1 - メチルブチル) ジチオ] - 1 - ブテニル] ホルムアミド塩酸塩

前記 (a) で得られた残渣と化合物 C (2.0 g) およびジメチルアミノピリジン (300 mg) をテトラヒドロフラン (30 ml) 中に溶解させ、この溶液中にジシクロヘキシルカルボジイミド (1.34 g) を加えて溶解させ、室温で約 3 時間攪拌した。白色析出物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (CHCl_3 : MeOH = 40 : 1 \rightarrow 20 : 1) した。2.95 g の蛍光黄色

アメ状物質が得られた。これをエタノールに溶解させ、1 N 塩酸 (4.6 ml) 加えて溶媒を減圧留去した (×2 回)。得られた残渣をさらにクロロホルムに溶解させて再度濃縮し、蛍光色の固体を標題化合物として得た。

収量: 2.70 g

^1H -NMR (in DMSO- d_6 , 6:1 isomeric mixture): δ 8.62 (1H, d), 8.47, 8.28 & 8.11 (each 1H, each d), 8.06 & 7.85 (0.14 & 0.86H, each s), 7.61 (2H, q), 7.27 (1H, d), 3.9-3.8 (3H, m), 3.72 (2H, broad t), 3.15 (2H, broad t), 2.84 (6H, s), 2.81 & 2.80 (5.14 & 0.86H, each s), 2.79 (1H, m), 2.65 (2H, broad t), 1.94 & 1.83 (2.57 & 0.43H, each s), 1.49 (1H, m), 1.44-1.3 (3H, m), 1.20 (3H, d), 1.13 (3H, d), 0.87 (3H, t)

実施例 21

(a) N - [2 - (1 - ピロリジノ) エチル] - N - [4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - [(1 - メチルブチル) ジチオ] - 1 - ブテニル] ホルムアミド

水酸化ナトリウム (1.32 g) を水 (50 ml) 中

に溶解させ、この溶液中に中間体 10 (3.2 g) を加えて溶解させ、食塩にて飽和させた。この溶液中に 1-メチルブチルチオ硫酸ナトリウム (約 8 g) を粉末のまま加えた。室温攪拌すると油状物質の析出が認められ、15 分後にクロロホルムにて抽出した。クロロホルム層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去して標題化合物を得た。

(b) N - [2 - (1 - ピロリジノ) エチル] - N - [4 - [2 - [(5 - ジメチルアミノナフチルスルホニル) アミノ] プロピオニルオキシ] - 1 - メチル - 2 - [(1 - メチルブチル) ジチオ] - 1 - ブテニル] ホルムアミド塩酸塩

前記 (a) で得られたアメ状残渣 (3.4 g) と化合物 C (3.03 g) およびジメチルアミノピリジン (300 mg) をテトラヒドロフラン (30 ml) 中に溶解させた。この溶液中にジシクロヘキシルカルボジイミド (1.98 g) を加えて溶解させ、室温にて約 3 時間攪拌した。白色析出物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (CHCl_3 : メタノール = 30 : 1 \rightarrow 2.0 : 1) した。3.10 g の蛍光黄色アメ状物質が得られた。これをエタノールに溶解させ、1 N 塩酸 (4.7 ml) 加えて減圧濃縮した ($\times 2$ 回)。得られた残渣をさらにクロロホルムに溶解させて再度濃縮し、蛍光色の固体を標

題化合物として得た。

収量： 2.95 g

^1H -NMR (in DMSO- d_6 , 5:1 isomeric mixture) : δ 8.62 (1H, d), 8.48, 8.30 & 8.11 (each 1H, each d), 8.07 & 7.84 (0.17 & 0.83H, each s), 7.61 (2H, q), 7.28 (1H, d), 3.9-3.8 (3H, m), 3.72 (2H, broad t), 3.56 (2H, broad), 3.22 (2H, broad), 3.00 (2H, broad), 2.84 (7H, m), 2.64 (2H, broad), 1.99 (2H, broad), 1.95 (3H, s), 1.85 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.44-1.3 (3H, m), 1.19 (3H, d), 1.14 (3H, d), 0.87 (3H, t)

実施例 22

N, N' - {ジチオビス [2 - [(2 - ヒドロキシ) エチル] - 1 - メチル - 2, 1 - エテンジイル] } ビス {N - [2 - (tert - ブチルオキシカルボニルアミノ) エチル] ホルムアミド}

ヨウ化カリウム (3.4 g) を蒸留水 (100 ml) に溶解させ、これにヨウ素 (1.3 g) を加えてヨウ素・ヨウ化カリウム水溶液を調製した。一方、中間体 8 (3.7 g) を蒸留水 (350 ml) に溶解させ、更に

1 N 水酸化ナトリウム (21 ml) を加え、これに上記のヨウ素・ヨウ化カリウム水溶液を徐々に室温下滴下した。終了後15分間攪拌し、酢酸エチル (50 ml) を加えて分配した。酢酸エチル層をさらにヨウ化カリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色固体 (1.95 g) の標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (in CD_3OD) : δ 8.02 & 7.92 (1H, s)、3.72 (2H, m)、3.51 (2H, broad m)、3.20 (2H, broad t)、2.78 (2H, broad t)、2.07 - 2.03 (3H, m)、1.43 (9H, s)

実施例 23

N - [(2 - ヒドロキシ) エチル] - N - [2 - [(2 - プロピル) ジチオ] エテニル] ホルムアミド

水酸化ナトリウム (3.2 g) を蒸留水 (50 ml) 中に溶解させ、中間体 2 (8.2 g) を加えて室温下で10分放置した。この水溶液に2 - プロピルチオ硫酸ナトリウム (22 g) を粉末のまま加えた。添加直後に淡黄色油状物質が析出した。この反応液にクロロホルム (100 ml) を加えて分配した。このクロロホルム層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて

精製し、75. gの標題化合物を得た。

^1H -NMR (in CDCl_3) : δ 8.33 (1 H, s)、6.14 (1 H, d)、5.91 (1 H, d)、3.75 (2 H, t)、3.09 (1 H, m)、1.33 (3 H, s)、1.32 (3 H, s)

実施例 24

(a) N-(2-ヒドロキシエチル)-N-[2-(イソブチリルチオ)ビニル]ホルムアミド

水酸化ナトリウム (1.32 g) を水 (30 ml) に溶解させ、この溶液中に中間体 2 (3.2 g) を加えてこれを溶解させた。この混合溶液を氷冷し、ジオキサン (20 ml) を加え、イソ酪酸クロリド (1.60 g) とジオキサン (10 ml) の混合溶液を一気に加えた。添加直後の反応液の pH は約 7 であった。クロロホルム (200 ml) を加えて分液し、水洗 (×2 回) 後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた。この溶液を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (CHCl_3 : メタノール = 60 : 1 → 40 : 1) して、標題化合物を得た。

収量 : 2.59 g

^1H -NMR (in CDCl_3 , 4 : 1 isomeric mixture) : δ 8.34 & 8.12 (0.8 & 0.2 H, each s)、6.81, 6.42, 6.33 & 6.30 (0.2, 0.8, 0.8 & 0.2 H, each

d, J = 9, 8, 5, 8, 5 & 9 Hz), 3.79 (2 H, t), 3.75 (2 H, m), 2.78 (1 H, m), 2.13 & 1.75 (0.8 & 0.2 H, each broad t), 1.24 & 1.23 (6 H, each d)

(b) N - [2 - [[3 - [(5 - ジメチルアミノナフチルスルホニル) アミノ] プロピオニルオキシ] エチル] - N - [2 - (イソブチリルチオ) ビニル] ホルムアミド

前記 (a) で得た化合物 (2.59 g) を化合物 B (3.23 g) およびジメチルアミノピリジン (250 mg) をテトラヒドロフラン (30 ml) 中に溶解させた。この溶液中にジシクロヘキシルカルボジイミド (2.3 g) 加えて溶解させ、室温で約 13 時間放置した。白色析出物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (CHCl₃ : アセトン = 10 : 1) して、標題化合物を得た。

収量 : 1.72 g

¹H - NMR (in CDCl₃, 5 : 1 isomeric mixture) : δ 8.55, & 8.30 (each 1 H, each d), 8.25 (1 H, s), 8.24 (1 H, m), 7.60 - 7.51 (2 H, m), 7.19 (1 H, d), 6.72 & 6.30 (0.17 & 1.8

3 H, d & m)、5.58 & 5.29 (0.87 & 0.17 H, broad t)、4.13 & 4.09 (1.83 & 0.17 H, each t)、3.78 (2 H, t)、3.15 (2 H, q)、2.89 (6 H, s)、2.77 (1 H, m)、2.44 (2 H, t)、1.23 & 1.22 (6 H, each d)

実施例 25

(a) N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - [2 - (ピバロイルチオ) ビニル] ホルムアミド

水酸化ナトリウム (1.32 g) を水 (30 ml) に溶解させ、この溶液中に中間体 2 (3.2 g) を加えて溶解させた。この混合溶液を氷冷し、ジオキサン (20 ml) 加え、ピバロイルクロライド (1.81 g) とジオキサン (10 ml) の混合液を一気に加えた。添加直後の反応液の pH は約 7 であった。クロロホルム

(150 ml) を加えて分液し、水洗 (×2) 後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製

(CHCl₃ : メタノール = 60 : 1 → 40 : 1) して、標題化合物を得た。

収量 : 3.04 g

¹H - NMR (in CDCl₃, 4 : 1 isomeric mixture) : δ 8.36 & 8.12 (0.8 & 0.2 H, each s)、6.82, 6.42, 6.34 & 6.

3.1 (0.2, 0.8, 0.8 & 0.2 H, each d, $J = 9, 8.5, 8.5$ & 9 Hz), 3.79 (2 H, q), 3.75 (2 H, m), 2.13 & 1.71 (0.8 & 0.2 H, each broad t), 1.27 (9 H, s)

^1H -NMR (in DMSO- d_6 , 6:5 isomeric mixture): δ 8.33 & 8.07 (0.55 & 0.45 H, each s, $-\text{N}-\text{CHO}$), 6.88, 6.77, 6.03 & 5.97 (0.45, 0.55, 0.45 & 0.55 H, each d, $J = 9, 8.5, 9$ & 8.5 Hz, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 3.67 & 3.60 (each 1 H, each t, $-\text{O}-\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2}$), 3.45 (2 H, m, $-\text{O}-\text{CH}_2 \underline{\text{CH}_2}-$), 1.22 (9 H, s, $-\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$)

(b) N - [2 - [[3 - [(5 - ジメチルアミノナフチルスルホニル) アミノ] プロピオニル] オキシ] エチル] - N - [2 - (ピバロイルチオ) ビニル] ホルムアミド

前記 (a) で得た化合物 (2.31 g) を化合物 B (2.65 g) およびジメチルアミノピリジン (250 mg) をテトラヒドロフラン (30 ml) 中に溶解させた。この溶液中にジシクロヘキシルカルボジイミド (2.0 g) を加えて溶解させ、室温にて約 12 時間放置した。白色析出物を濾去後、濾液減圧濃縮した。得ら

れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (CHCl₃ : アセトン = 10 : 1) して、標題化合物を得た。

収量 : 2.11 g

¹H - NMR (in CDCl₃, 5 : 1 isomeric mixture) : δ 8.55 & 8.30 (each 1H, each d)、8.26 (1H, s)、8.24 (1H, m)、7.60 - 7.51 (2H, m)、7.19 (1H, d)、6.74 & 6.31 (0.4 & 1.6H, d & m)、5.58 & 5.28 (0.8 & 0.2H, broad t)、4.13 & 4.09 (1.6 & 0.4H, each t)、3.78 (2H, t)、3.14 (2H, q)、2.89 (6H, s)、2.46 & 2.43 (0.4 & 1.6H, each t)、1.26 & 1.25 (9H, each s)

実施例 26

(a) N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - [2 - (ベンゾイルチオ) ビニル] ホルムアミド

水酸化ナトリウム (1.76 g) を水 (30 ml) に溶解させ、この溶液中に中間体 2 (4.2 g) を加えてこれを溶解させた。この混合溶液を氷冷し、ジオキサン (20 ml) 加えた後、ベンゾイルクロライド (2.81 g) とジオキサン (10 ml) の混合液を一気に加えた。添加直後の反応液の pH は約 7 であった。クロロホ

ルムを加えて分液し、水洗 (×2) 後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (CHCl_3 : メタノール = 60 : 1 → 40 : 1) して、標題化合物を得た。

収量 : 4.14 g

^1H -NMR (in CDCl_3 , 3 : 1 isomeric mixture) : δ 8.43 & 8.16 (0.75 & 0.25 H, each s)、7.77, 7.63 & 7.50 (2, 1 & 2 H, each m)、6.92, 6.58, 6.54 & 6.52 (0.25, 0.75, 0.25 & 0.75 H, each d, $J = 9$, 8.5, 8.5 & 9 Hz)、3.81 (4 H, m)、2.18 & 1.87 (0.75 & 0.25 H, each broad t)

^1H -NMR (in $\text{DMSO}-d_6$, 10 : 9 isomeric mixture) : δ 8.43 & 8.12 (0.53 & 0.47 H, each s)、7.97, 7.74 & 7.60 (2, 1 & 2 H, each m)、7.00, 6.91, 6.29 & 6.18 (0.47, 0.53, 0.47 & 0.53 H, each d, each $J = 9$ Hz)、4.93 & 4.86 (0.47 & 0.53 H, each broad t)、3.74 & 3.69 (each 1 H, each t)、3.52 & 3.48 (each 1 H, each q)

(b) N - [2 - [[3 - [(5 - ジメチルアミノナ
フチルスルホニル) アミノ] プロピオニル] オキシ] エ
チル] - N - [2 - (ベンゾイルチオ) ビニル] ホルム
アミド

前記 (a) で得た化合物 (2.5 g)、化合物 B (2.92 g) およびジメチルアミノピリジン (250 mg) をテトラヒドロフラン (20 ml) 中に溶解させた。この溶液中にジシクロヘキシルカルボジイミド (2.2 g) を加えて溶解させ、室温にて約 14 時間放置した。白色析出物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (CHCl₃ : アセトン = 50 : 3 → 10 : 1) して、標題化合物を得た。

収量 : 3.70 g

¹H - NMR (in CDCl₃, 3 : 1 isomeric mixture) : δ 8.54 (1H, d)、8.34 & 7.99 (0.75 & 0.25H, each s)、8.29 (1H, d)、8.23 (1H, dd)、7.95 (2H, m)、7.65 - 7.47 (5H, m)、7.18 (1H, d)、6.83, 6.55, 6.53 & 6.39 (0.25, 0.75, 0.25 & 0.75 H, each d, J = 9, 8, 9 & 8 Hz)、5.57 & 5.27 (0.75 & 0.25H, broad t)、4.16 & 4.12 (1.5 & 0.5H, each

t)、3.83 (2H, t)、3.14 (2H, q)、
2.89 (6H, s)、2.46 & 2.43 (0.5 &
1.5H, each t)

実施例 27

(a) N - (2 - ヒドロキシ - 1 - プロピル) - N -
[1 - メチル - 2 - (ピバロイルチオ) ビニル] ホルム
アミド

水酸化ナトリウム (1.6 g) を水 (30 ml) 中に溶解させ、この溶液中に中間体 11 (4.3 g) を加えて溶解させた。この水溶液を氷冷し、ジオキサン (20 ml) を加えた。この混合溶液中にピバロイルクロライド (2.0 g) とジオキサン (10 ml) の混合液を一気に加えた (添加直後、溶液の pH 7)。クロロホルム (150 ml) を加えて分配した。クロロホルム層を水洗後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (CHCl₃ : メタノール = 50 : 1 → 40 : 1) して、標題化合物を得た。

収量 : 2.47 g

¹H - NMR (in CDCl₃, 7 : 1 isomeric mixture) : δ 8.10 & 8.04 (0.87 & 0.13H, each s)、6.45 (1H, d, J = 1Hz)、3.98 (1H, broad)、3.54, 3.42 & 3.31 (0.87, 0.87 & 0.26H, d

d, dd, & m)、2.66 (1H, broad)、
2.08 & 2.04 (2.62 & 0.38H, d, J =
1.5 Hz)、1.24 (9H, s)、1.21 (3H,
d)

(b) N - [2 - [[3 - [(5 - ジメチルアミノナ
フチルスルホニル) アミノ] プロピオニル] オキシ] -
1 - プロピル] - N - [1 - メチル - 2 - (ピバロイル
チオ) ビニル] ホルムアミド

化合物 B (2.6 g)、前記 (a) で得た化合物
(2.1 g) およびジメチルアミノピリジン (300 m
g) をテトラヒドロフラン (30 ml) 中に溶解させた。
この溶液中にジシクロヘキシルカルボジイミド

(1.68 g) 加えて溶解させ、室温にて約 12 時間放
置した。白色析出物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得
られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて
精製 (CHCl₃ : アセトン = 10 : 1) して、標題化
合物を得た。

収量 : 3.51 g

¹H - NMR (in CDCl₃, 4 : 1 isomeric
mixture) : δ 8.558, 8.33 & 8.25 (each
1H, each d)、8.04 & 7.93 (0.8
& 0.2H, each s)、7.58 & 7.53
(each 1H, each t)、7.20 (1H,
d)、6.63 & 6.38 (0.2 & 0.8H, eac

h s)、5.71 & 5.65 (0.8 & 0.2 H, each broad t)、4.91 & 4.84 (0.8 & 0.2 H, each m)、3.67 & 3.52 (each 1 H, each dd)、3.12 (2 H, m)、2.90 (6 H, s)、2.46 & 2.41 (0.4 & 1.6 H, each m)、2.03 & 2.02 (0.6 & 2.4 H, each s)、1.23, 1.19 & 1.17 (12 H, s, s & d)

実施例 28

(a) N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N - [4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - (ピバロイルチオ) - 1 - ブテニル] ホルムアミド

水酸化ナトリウム (1.86 g) を水 (20 ml) 中に溶解させ、この溶液中に中間体 9 (4.31 g) を加えて溶解させた。この水溶液を氷冷し、ジオキサン (20 ml) を加えた。この混合溶液中にピバロイルクロライド (1.80 g) とジオキサン (10 ml) の混合液を一気に加えた (添加直後、溶液の pH 9)。クロロホルム (150 ml) を加えて分配した。クロロホルム層を水洗後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、減圧濃縮して、標題化合物を得た。

(b) N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N - [4 - [2 - [(5 - ジメチルアミノナフチルスルホン) アミノ] プロピオニル] 1 - メチル - 2 - (ピバロ

イルチオ) - 1 - ブテニル] ホルムアミド塩酸塩

前記 (a) で得られた残渣と化合物 C (2.3 g) およびジメチルアミノピリジン (300 mg) をテトラヒドロフラン (30 ml) 中に溶解させた。この溶液中にジシクロヘキシルカルボジイミド (1.50 g) を加えて溶解させ、室温にて約 3 時間攪拌した。白色析出物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (CHCl₃ : アセトン = 10 : 2 → 10 : 3) した。得られた精製物 (1.24 g) をエタノールに溶解させ、1 N 塩酸 (20 ml) 加えて減圧濃縮した (× 2 回)。得られた残渣をさらにクロロホルムに溶解させ、再度減圧濃縮して蛍光性の固体非晶質を標題化合物として得た。

収量 : 1.10 g

¹H - NMR (in DMSO - d₆, 9 : 1 isomeric mixture) : δ 10.12 (1H, broad)、8.60 (1H, d)、8.48 & 8.28 (each 1H, each d)、8.10 (1H, dd)、8.02 & 7.67 (0.1 & 0.9H, s)、7.60 (2H, q)、7.28 (1H, d)、3.89 - 3.78 (3H, m)、3.68 (2H, broad t)、2.99 (2H, broad)、2.84 (6H, s)、2.78 & 2.77 (each 3H, each s)、2.42 (2H, broad t)、2.04

& 2. 0 0 (2. 7 & 0. 3 H, e a c h s) 、
1. 1 7 (9 H, s) 、 1. 1 2 (3 H, d)

実施例 2 9

(a) N - [(4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - ピリミ
ジル) メチル] - N - [4 - ヒドロキシ - 1 - メチル -
2 - [(テトラヒドロフルフリル) ジチオ] - 1 - ブテ
ニル] ホルムアミド

前述の松川らの報告①に準拠して合成した。簡潔に述べると、水酸化ナトリウム (8. 4 g) の水溶液 (2 0 m l) に、塩酸チアミン (2 3. 6 g) の水 (2 0 m l) 懸濁液を室温下に添加して得られた黄色水溶液に、テトラヒドロフルフリルチオ硫酸ナトリウム (2 2 g) を粉末のまま桑た。析出した淡黄色のアメ状物質を水洗し、これを酢酸エチルに溶解させ、炭酸水素ナトリウムを含む飽和硫酸ナトリウム水溶液と分配した。酢酸エチル層を減圧下濃縮し、析出した白色固体を汙取し、減圧乾燥させて、標題化合物を得た。

^1H - NMR (i n CDCl_3) : δ 8. 0 (1 H, s) 、 7. 8 (1 H, s) 、 3. 8 8 (1 H, m) 、 3. 8 1 (1 H, m) 、 3. 7 0 (1 H, m) 、 3. 6 3 (2 H, t) 、 2. 8 5 (2 H, m) 、 2. 5 7 (2 H, d) 、 2. 3 9 (3 H, s) 、 2. 0 9 (3 H, s) 、 2. 0 1 (1 H, m) 、 1. 9 0 (2 H, m) 、 1. 5 6 (1 H, m)

(b) 塩酸 N - [(4 - アミノ - 2 - メチル - 5 -
ピリミジル) メチル] - N - [4 - [2 - アミノ - 3 -
(3 , 4 - ジピバロイルオキシフェニル) プロピオニル]
オキシ - 1 - メチル - 2 - [(テトラヒドロフルフリル)
ジチオ] - 1 - ブテニル] ホルムアミド

化合物 D (3 . 5 g) 、前記 (a) の化合物 (3 . 0 g) およびジメチルアミノピリジン (9 7 m g) をアセトントリル : テトラヒドロフラン = 3 0 : 2 0 m l の混合液中に溶解させ、氷冷下ジシクロヘキシルカルボジイミド (1 . 7 6 g) を加えてそのまま約 2 時間攪拌した。白色析出物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた淡黄色アメ状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (C H C l ₃ : メタノール = 4 0 : 1) して、標題化合物の B o c 保護体を得た。

収量 : 4 . 0 7 g

前記 B o c 保護体 (3 . 8 0 g) に氷冷下トリフルオロ酢酸 (2 0 m l) を加えて溶解させた。溶解後、この溶液を室温で約 1 5 分間放置し、別途用意した飽和炭酸水素ナトリウム懸濁液 (2 5 0 m l) 中にこの溶液を滴加した。この混合液に酢酸エチル (約 1 0 0 m l) 加えて分配し、さらにこの酢酸エチル層を硫酸ナトリウム水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去すると、白色固体残渣 (3 . 1 3 g) が得られた。これにエタノール (約 5 0 m l) を加えて溶解し、

この溶液に 1 N 塩酸 (4. 2 ml) 加えて減圧留去した。得られたアメ状残渣に再度エタノール (100 ml) を加え、減圧留去し、アメ状残渣を得た。これにエーテルおよびヘキサンを加え、得られた白色粉末を汙取し、減圧下乾燥して、標題化合物を得た。

収量: 2. 94 g

^1H -NMR (in CD_3OD): δ 7. 96 (1 H, s)、7. 85 (1 H, s)、7. 23 - 7. 13 (3 H, m)、4. 33 (1 H, m)、4. 29 (1 H, m)、4. 15 (1 H, m)、3. 88 (1 H, m)、3. 81 (1 H, m)、3. 70 (1 H, m)、3. 21 (2 H, m)、2. 93 (2 H, m)、2. 63 (2 H, m)、2. 41 (3 H, s)、2. 04 (3 H, s)、2. 00 (1 H, m)、1. 90 (2 H, m)、1. 57 (1 H, m)、1. 34 & 1. 33 (18 H, each s)

実施例 30

(a) N - [(4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - ピリミジル) メチル] - N - [4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - [(2 - プロピル) ジチオ] - 1 - ブテニル] ホルムアミド

水酸化ナトリウム (8. 4 g) の水溶液 (20 ml) に、塩酸チアミン (23. 6 g) の水 (20 ml) 懸濁液を室温下に添加して得られた黄色水溶液に、イソプロ

ピルチオ硫酸ナトリウム (22 g) を粉末のまま加えた。析出した淡黄色のアメ状物質を水洗し、これを酢酸エチルに溶解させ、炭酸水素ナトリウムを含む飽和硫酸ナトリウム水溶液と分配した。酢酸エチル層を減圧下濃縮し、析出した白色固体を汙取し、減圧乾燥させた。12.5 g の標題化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3) : δ 8.02 (1 H, s)、7.84 (1 H, s)、3.61 (2 H, t)、2.84 (2 H, t)、2.61 (1 H, m)、2.38 (3 H, s)、2.10 (3 H, s)、1.10 (6 H, d)

(b) 塩酸 N - [(4 - アミノ - 2 - メチル - 5 -
ピリミジル) メチル] - N - [4 - [2 - アミノ - 3 -
(3, 4 - ジピバロイルオキシフェニル) プロピオニル]
オキシ - 1 - メチル - 2 - [(2 - プロピル) ジチオ]
- 1 - ブテニル] ホルムアミド

前記 (a) の化合物 (2.3 g)、化合物 D (2.8 g) およびジメチルアミノピリジン (100 mg) をそれぞれ加えてアセトニトリル (30 ml) に溶解させて氷冷した。この混合溶液中にジシクロヘキシルカルボジイミド (1.30 g) を加えて氷冷したまま3時間放置した。白色固体析出物を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (CHCl_3 : メタノール = 60 : 1 \rightarrow 40 : 1)、標

題化合物の B o c 保護体を得た。

収量： 4 . 5 0 g

^1H -NMR (in CDCl_3) : δ 7 . 9 3 & 7 . 8 1 (each 1 H, each s)、7 . 0 6 - 6 . 9 2 (3 H, m)、4 . 5 2 (1 H, broad d)、4 . 1 5 (2 H, broad d)、3 . 1 6 (2 H, broad t)、2 . 8 8 (2 H, broad d)、2 . 5 9 (1 H, m)、2 . 4 4 (3 H, s)、1 . 9 6 (3 H, s)、1 . 4 2 (6 H, s)、1 . 3 3 (9 H, s)、1 . 1 0 (6 H, d)

前記保護体 (3 . 6 1 g) を氷冷下トリフルオロ酢酸 (2 0 m l) に溶解させた。室温で約 1 5 分間放置した後、これを炭酸水素ナトリウム懸濁水 (2 0 0 m l) 中に滴加すると、白色アメ状析出物が析出した。この混合液を酢酸エチルと分配した。さらに水層を酢酸エチルにて分配した。酢酸エチル層をあわせ、0 . 5 N 塩酸と分配した。得られた水層に炭酸水素ナトリウム水を加えて p H 8 - 9 とし、酢酸エチルと分配した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウム水にて乾燥後減圧留去した。3 . 0 4 g。これをエタノール (1 5 0 m l) に溶解し、1 N 塩酸 (4 . 3 m l) を加えて減圧留去し、さらに同量のエタノールを加えてアメ状に濃縮した。このアメ状物質に少量のエーテルを加えて、ヘキサン (2 0 0 m l) 中に滴加した。得られた白色析出粉末を濾取し、減圧乾

燥して、標題化合物を得た。

収量： 3.09 g

^1H -NMR (in CD_3OD) : δ 7.99 & 7.87 (each 1H, each s)、7.23 - 7.13 (3H, m)、4.3 (1H, t)、4.3 & 4.2 (each 1H, each m)、3.22 & 3.21 (each 1H, each d)、2.93 (1H, m)、2.70 (1H, m)、2.41 (3H, s)、2.05 (3H, s)、1.34 (18H, s)、1.12 (6H, d)

(c) N - [(4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - ピリミジル) メチル] - N - [4 - [2 - [(5 - ジメチルアミノナフチル) アミノ] エチルアミノカルボニル] オキシ - 1 - メチル - 2 - [(2 - プロピル) ジチオ] - 1 - ブテニル] ホルムアミド

前記 (a) で得た化合物 (3.57 g) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させ、カルボニルジイミダゾール (1.63 g) を粉末のまま加えて溶解させ、室温放置約 15 分後、化合物 A (2.95 g) を粉末のまま加えて室温にて 13 時間攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (CHCl_3 : MeOH = 80 : 1 \rightarrow 30 : 1) して、標題化合物を得た。

収量： 6.17 g

^1H - NMR (in d_6 - DMSO) : δ 8.46 & 8.26 (each 1H, each d), 8.12 (1H, broad), 8.09 (1H, dd), 7.91 & 7.85 (each 1H, each s), 7.62 & 7.58 (each 1H, each dd), 7.25 (1H, d), 7.09 (1H, broad t), 6.79 (2H, broad), 4.37 (2H, broad), 3.91 (2H, t), 3.00 (2H, q), 2.83 (8H, m), 2.78 (2H, t), 2.61 (1H, m), 2.24 & 1.99 (each 3H, each s), 1.02 (6H, d, $J = 6.5 \text{ Hz}$)

実施例 31

(a) 塩酸 N - メチル - N - [[4 - [2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ジ - O - ピバロイルフェニル) プロピオニル] オキシ - 1 - メチル - 2 - [(1 - プロピル) ジチオ] - 1 - ブテニル] ホルムアミド

実施例 29 と同様の方法により合成した。

(b) N - [(4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - ピリミジル) メチル] - N - [4 - [2 - [(5 - ジメチルアミノナフチル) アミノ] エチルアミノカルボニル] オキシ - 1 - メチル - 2 - [(1 - プロピル) ジチオ] - 1 - ブテニル] ホルムアミド

前記 (a) で得た化合物 (3.57 g) をテトラヒド

ロフラン (20 ml) に溶解させ、この溶液中にカルボニルジイミダゾール (1.63 g) を粉末のまま加え、室温で溶解させ約 15 分間放置後、化合物 A (2.95 g) を粉末のまま加えて室温で約 15 時間攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (CHCl₃ : メタノール = 60 : 1 → 40 : 1) して、標題化合物を得た。

収量 : 5.73 g

¹H - NMR (in d₆ - DMSO) : δ 8.46 & 8.26 (each 1H, each d)、8.14 (1H, broad)、8.09 (1H, dd)、7.88 & 7.84 (each 1H, each s)、7.62 & 7.58 (each 1H, each dd)、7.25 (1H, d)、7.10 (1H, broad t)、6.77 (2H, broad)、4.37 (2H, broad)、3.93 (2H, t)、3.00 (2H, q)、2.83 (8H, m)、2.77 (2H, t)、2.33 (2H, t)、2.24 & 1.99 (each 3H, each s)、1.40 (2H, m)、0.84 (3H, t)

実施例 3 2

(a) 塩酸 N - メチル - N - [[4 - [2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ジ - O - ピバロイルフェニル) プロピ

オニル] オキシ - 1 - メチル - 2 - [(1 - メチルブチル) ジチオ] - 1 - ブテニル] ホルムアミド

実施例 29 と同様の方法により合成した。

(b) N - [(4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - ピリミジル) メチル] - N - [4 - [2 - [(5 - ジメチルアミノナフチル) アミノ] エチルアミノカルボニル] オキシ - 1 - メチル - 2 - [(1 - メチルブチル) ジチオ] - 1 - ブテニル] ホルムアミド塩酸塩

前記 (a) の化合物 (2.5 g) をテトラヒドロフラン (15 ml) 中に懸濁させ、この中にカルボニルジイミダゾール (1.17 g) を加えて溶解させた。この溶液を室温にて1時間放置した。この溶液中に化合物 A

(2.2 g) を加えて室温にて約16時間攪拌した。不溶物および析出物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (CHCl₃ : MeOH = 60 : 1 → 40 : 1) した。得られた残渣 (4.37 g) をクロロホルムに溶解させ、4 N 塩酸のジオキサン溶液 (1.6 ml) を加え、減圧濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解させ、エーテル中に滴加した。得られた白～緑白蛍光色の粉末を回収し、減圧乾燥して、標題化合物を得た。

収量 : 3.93 g

¹H - NMR (in d₆ - DMSO) : δ 9.29 (1H, broad)、8.48 & 8.29 (each

1 H, e a c h d)、8. 25 (2 H, b r o a d)、
 8. 23 (1 H, s)、8. 09 (1 H, d d)、
 8. 03 (1 H, b r o a d t)、7. 97 (1 H,
 s)、7. 62 (2 H, m)、7. 29 (1 H, d)、
 7. 16 (1 H, b r o a d t)、4. 48 (2 H,
 b r o a d)、3. 96 (2 H, t)、3. 01 (2 H,
 q)、2. 85 (6 H, s)、2. 81 (4 H, m)、
 2. 65 (1 H, m)、2. 02 (3 H, s)、1. 3
 6 - 1. 24 (4 H, m)、1. 05 (3 H, d)、
 0. 83 (3 H, t)

(c) N - [(4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - ピリミ
 ジル) メチル] - N - [4 - [3 - [(5 - ジメチルア
 ミノナフチルスルホニル) アミノ] プロピオニル] オキ
 シ - 1 - メチル - 2 - [(1 - メチルブチル) ジチオ]
 - 1 - ブテニル] ホルムアミド塩酸塩

化合物 B のナトリウム塩 (4. 0 g) を水 (40 ml) 中に溶解させ、これに硫酸ナトリウムを加えて飽和させた。この水溶液中に 4 N 塩酸を加えて pH ~ 3 とし、クロロホルムと分配することにより蛍光性物質を抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた蛍光色の残渣 (2. 73 g) とジメチルアミノピリジン (250 mg) および前記 (a) の化合物 (3. 26 g) とをテトラヒドロフラン (15 ml) およびアセトニトリル (10 ml) 中に溶

解させ、ジシクロヘキシルカルボジイミド (1.86 g) を加えて溶解後、室温にて約 15 時間放置した。白色析出物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルムに溶解させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製 (CHCl_3 : メタノール = 60 : 1 → 40 : 1) した。得られた精製物 (4.00 g) をクロロホルムに溶解させ、4 N 塩酸のジオキサン溶液 (1.45 ml) を加えて減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルムに溶解させ、エーテル中に滴加した。得られた淡緑色粉末性結晶を濾取し、減圧乾燥して、標題化合物を得た。

収量 : 3.91 g

^1H -NMR (in d_6 -DMSO, 9 : 1 isomeric mixture) : δ : 9.30 (1H, broad)、8.48 (1H, d)、8.27 (3H, broad)、8.22 (1H, s)、8.11 (1H, dd)、8.06 (1H, broad t)、7.96 (1H, s)、7.63 & 7.59 (each 1H, each dd)、7.28 (1H, d)、4.47 (2H, broad)、3.98 (2H, t)、3.02 (2H, q)、2.84 (6H, s)、2.80 (2H, t)、2.64 (1H, m)、2.44 (2H, t)、2.02 & 1.82 (2.7 & 0.3 H, each s)、1.36 - 1.24 (4H, m)、1.05 (3H, d)

、 0 . 8 3 (3 H , t)

(d) N - [(4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - ピリミ
ジル) メチル] - N - [4 - [2 - [(5 - ジメチルア
ミノナフチルスルホニル) アミノ] プロピオニル] オキ
シ - 1 - メチル - 2 - [(1 - メチルブチル) ジチオ]
- 1 - ブテニル] ホルムアミド塩酸塩

前記 (a) の化合物 (2 . 0 g) 、化合物 C (1 . 8 g) およびジメチルアミノピリジン (2 5 0 m g) をテトラヒドロフラン (2 0 m l) およびジクロロメタン (2 0 m l) 中に懸濁させた。この中にジシクロヘキシルカルボジイミド (1 . 2 4 g) を加えて溶解させ、室温にて約 1 3 時間放置した。白色析出物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (C H C l ₃ : アセトン = 1 0 : 1 にて展開後、C H C l ₃ : メタノール 4 5 : 1 → 3 5 : 1 にて溶出) し、精製物 (3 . 5 3 g) を得た。これをエタノール (1 0 0 m l) 中に溶解させ、1 N 塩酸 (5 . 1 m l) を加えて減圧濃縮した。残渣に再度エタノールを加えて濃縮し黄白色非晶質を得た。これにクロロホルムを加えて溶解させ、エーテル中に滴加した。析出した緑白色粉末を濾取し、減圧乾燥して、標題化合物を得た。

収量 : 2 . 2 5 g

¹ H - N M R (i n d ₆ - D M S O , 1 0 : 1 i s

omeric mixture) : δ 9.29 (1H, broad)、
 8.63 (1H, d)、8.48 (1H, d)、8.2
 9 (3H, broad d)、8.23 (1H, s)、
 8.11 (1H, dd)、7.95 (1H, s)、
 7.61 (2H, q)、7.28 (1H, d)、4.4
 7 (2H, broad)、3.86 (2H, m)、
 3.77 (1H, m)、2.84 (6H, s)、2.6
 2 (4H, m)、2.00 & 1.79 (2.7 & 0.3
 H, each s)、1.34 - 1.24 (4H, m)、
 1.13 (3H, d)、1.04 (3H, d)、0.8
 4 (3H, t)

実施例 33

(a) 塩酸 N - メチル - N - [[4 - ヒドロキシ -
1 - メチル - 2 - [1 - (エチル) プロピルジチオ] -
1 - ブテニル] ホルムアミド

実施例 29 と同様の方法により合成した。

(b) N - [(4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - ピリミ
ジル) メチル] - N - [4 - [2 - [(5 - ジメチルア
ミノナフチル) アミノ] エチルアミノカルボニル] オキ
シ - 1 - メチル - 2 - [(1 - エチルプロピル) ジチオ]
- 1 - ブテニル] ホルムアミド塩酸塩

前記 (a) の化合物 (2.0 g) をテトラヒドロフラ
 ン (15 ml) 中に懸濁させ、この中にカルボニルジイ
 ミダゾール (0.90 g) を加えて溶解させた。約

0.5時間後、TLCにて前記(a)の化合物の消失を確認した。この反応液中に化合物A(1.76g)を加えて室温で約13時間攪拌した。析出物を濾去後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製(CHCl_3 :メタノール=60:1→40:1)した。2.97gの精製物をクロロホルムに溶解させ、4N塩酸のジオキサン溶液(1.05m^l)を加え、減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルムに溶解させ、エーテル中に滴加した。得られた白～緑白蛍光色の粉末を汙取し、減圧乾燥して、標題化合物を得た。

収量: 2.12g

^1H -NMR(in d_6 -DMSO, 10:1 isomeric mixture): δ 9.31(1H, broad)、8.50 & 8.28(each 1H, each d)、8.26(2H, broad)、8.23(1H, s)、8.10(1H, dd)、8.05(1H, broad t)、7.96(1H, s)、7.63(2H, m)、7.31(1H, broad d)、7.19(1H, broad t)、4.47(2H, broad)、3.97(2H, t)、3.01(3H, q)、2.86(6H, s)、2.81(4H, m)、2.42(1H, m)、2.02 & 1.82(0.9 & 0.1H, each s)、1.38(4H, m)、0.83(6H,

t)

(c) N - [(4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - ピリミ
 ジル) メチル] - N - [4 - [3 - [(5 - ジメチルア
 ミノナフチルスルホニル) アミノ] プロピオニル] オキ
 シ - 1 - メチル - 2 - [(1 - エチルプロピル) ジチオ]
 - 1 - ブテニル] ホルムアミド塩酸塩

化合物 B のナトリウム塩 (3 . 0 g) を水 (4 0 m l)
 中に溶解させ、これに硫酸ナトリウムを加えて飽和させ
 た。この水溶液中に 4 N 塩酸を加えて p H ~ 3 とし、ク
 ロロホルムと分配することにより蛍光性物質を抽出した。
 クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、溶
 媒を減圧留去した。得られた残渣 (1 . 6 7 g) とジメ
 チルアミノピリジン (2 0 0 m g) および前記 (a) の
 化合物 (2 . 0 g) とをテトラヒドロフラン (1 5 m l)
 およびアセトニトリル (1 0 m l) 中に溶解させ、ジシ
 クロヘキシルカルボジイミド (1 . 2 4 g) を加えて溶
 解後、室温にて約 1 2 時間放置した。白色析出物を濾去
 後、濾液を減圧濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解さ
 せ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (C
 H C l ₃ : メタノール = 6 0 : 1 → 4 0 : 1) した。精
 製物 (2 . 1 4 g) をクロロホルムに溶解させ、4 N 塩
 酸のジオキサン溶液 (0 . 7 7 m l) を加えて減圧濃縮
 した。残渣をクロロホルムに溶解させ、エーテル中に滴
 加した。析出した淡緑色粉末性結晶を濾取し、減圧乾燥

して、標題化合物を得た。

収量： 2.06 g

^1H -NMR (in d_6 -DMSO, 9:1 isomeric mixture) : δ 9.30 (1H, broad)、8.49 (1H, d)、8.28 (3H, broad d)、8.21 (1H, s)、8.11 (1H, dd)、8.06 (1H, broad t)、7.95 (1H, s)、7.63 & 7.59 (each 1H, t)、7.29 (1H, broad d)、4.47 (2H, broad)、4.00 (2H, t)、3.02 (2H, q)、2.85 (6H, s)、2.81 (2H, t)、2.44 (3H, m)、2.01 & 1.82 (0.9 & 0.1 H, each s)、1.38 (4H, m)、0.84 (6H, t)

実施例 34

(a) N - [(4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - ピリミジル) メチル] - N - [4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - [(1 - ペンチル) ジチオ] - 1 - ブテニル] ホルムアミド

実施例 29 と同様の方法により合成した。

(b) N - [(4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - ピリミジル) メチル] - N - [4 - [3 - [(5 - ジメチルアミノナフチルスルホニル) アミノ] プロピオニル] オキシ - 1 - メチル - 2 - [(1 - ペンチル) ジチオ] - 1

- ブテニル] ホルムアミド塩酸塩

化合物 B のナトリウム塩 (4.0 g) を水 (40 ml) 中に溶解させ、これに硫酸ナトリウムを加えて飽和させた。この水溶液中に 4 N 塩酸を加えて pH ~ 3 とし、クロロホルムと分配することにより蛍光性物質を抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた蛍光色の残渣 (2.80 g) とジメチルアミノピリジン (250 mg) および前記 (a) の化合物 (3.34 g) とをテトラヒドロフラン (15 ml) およびアセトニトリル (10 ml) 中に溶解させ、ジシクロヘキシルカルボジイミド (1.86 g) を加えて溶解後、室温にて約 12 時間放置した。白色析出物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (CHCl_3 : メタノール = 60 : 1 \rightarrow 40 : 1) した。得られた精製物 (4.19 g) をクロロホルムに溶解させ、4 N 塩酸のジオキサン溶液 (1.5 ml) を加えて減圧濃縮した。得られた固体残渣をクロロホルムに溶解させ、エーテル中に滴加した。析出した淡緑色粉末性結晶を濾取し、減圧乾燥して、標題化合物を得た。

収量 : 4.13 g

^1H -NMR (in d_6 -DMSO, 9 : 1 isomeric mixture) : δ 9.27 (1H, broad)、8.49 & 8.28 (each 1H, each d)、

8. 24 (2 H, b r o a d)、8. 20 (1 H, s)、
 8. 12 (1 H, d)、8. 07 (1 H, b r o a d)、
 7. 94 (1 H, s)、7. 64 & 7. 60 (e a c h
 1 H, e a c h t)、7. 29 (1 H, d)、
 4. 47 (2 H, b r o a d)、4. 01 (2 H, t)、
 3. 03 (2 H, q)、2. 85 (6 H, s)、2. 7
 9 (2 H, t)、2. 45 (2 H, t)、2. 01 &
 1. 82 (2. 7 & 0. 3 H, e a c h s)、
 1. 43 (2 H, m)、1. 24 (4 H, m)、0. 8
 4 (3 H, m)

実施例 35

(a) N - [(4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - ピリミ
 ジル) メチル] - N - [4 - ヒドロキシ - 1 - メチル -
 2 - [(2 - プロベニル) ジチオ] - 1 - ブテニル] ホ
 ルムアミド

実施例 29 と同様の方法により合成した。

(b) N - [(4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - ピリミ
 ジル) メチル] - N - [4 - [2 - アミノ - 3 - (3,
 4 - ジピバロイルオキシフェニル) プロピオニル] オキ
 シ - 1 - メチル - 2 - [(2 - プロベニル) ジチオ] -
 1 - ブテニル] ホルムアミド

前記 (a) の化合物を用い、実施例 30 (b) と同様
 の方法により合成した。

¹H - NMR (i n C D C l ₃) : δ 7. 97 (1

H, s)、7.86 (1H, s)、7.23-7.12
 (3H, m)、5.72-5.64 (1H, m)、
 5.16-5.10 (2H, m)、4.34 (1H, t)
 、4.29 (1H, m)、4.16 (1H, m)、
 3.22 (2H, t)、3.11 (3.2H, d)、2.
 91 (2H, m)、2.40 (3H, s)、2.04
 (3H, s)、1.34 (18H, s)

実施例 36

(a) N - [(4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - ピリミ
 ジル) メチル] - N - [4 - ヒドロキシ - 1 - メチル -
 2 - [(1 - ブチリル) チオ] - 1 - ブテニル] ホルム
 アミド

前述の松川らの報告②に準拠して合成した。

(b) N - [(4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - ピリミ
 ジル) メチル] - N - [4 - [3 - [(5 - ジメチルア
 ミノナフチルスルホニル) アミノ] プロピオニル] オキ
 シ - 1 - メチル - 2 - [(1 - ブチリル) チオ] - 1 -
 ブテニル] ホルムアミド

化合物 B のナトリウム塩 (5.2 g) を水 (100 ml) 中に溶解させ、この溶液中に 4 N 塩酸を加えて pH 2~3 とした。黄緑色の析出物をクロロホルムにて抽出した。このクロロホルム層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣と前記 (a) の化合物 (3.53 g) およびジメチルアミノピリジン

(250 mg) を加えて、テトラヒドロフラン (20 ml)、アセトニトリル (10 ml)、ジクロロメタン (20 ml) の混合溶媒に溶解させた。この混合溶液中にジシクロヘキシルカルボジイミド (2.1 g) を加えて室温にて約 16 時間攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて (CHCl₃ : メタノール = 70 : 1 → 40 : 1) 精製して、標題化合物を得た。

収量 : 2.86 g

¹H - NMR (in d₆ - DMSO, 9 : 1 isomeric mixture) : δ 8.47, 8.25 & 8.11 (each 1H, each d)、8.08 (1H, t)、7.79 & 7.74 (0.1 & 0.9H, each s)、7.73 & 7.71 (0.1 & 0.9H, each s)、7.63 & 7.58 (each 1H, each t)、7.25 (1H, d)、6.68 (2H, broad)、4.36 (2H, broad)、3.88 (2H, t)、3.01 (2H, q)、2.83 (6H, s)、2.53 (2H, t)、2.42 - 2.36 (4H, m)、2.24 & 2.01 (each 3H, s)、1.45 (2H, m)、0.82 (3H, t)

実施例 37

(a) N - [(4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - ピリミジル) メチル] - N - [4 - ヒドロキシ - 1 - メチル -

2 - [(イソ - ブチリル) チオ] - 1 - ブテニル] ホルムアミド

実施例 36 と同様の方法により合成した。

(b) N - [(4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - ピリミジル) メチル] - N - [4 - [3 - [(5 - ジメチルアミノナフチルスルホニル) アミノ] プロピオニル] オキシ - 1 - メチル - 2 - [(イソブチリル) チオ] - 1 - ブテニル] ホルムアミド塩酸塩

化合物 B のナトリウム塩 (5 . 2 g) を水 (1 0 0 m l) 中に溶解させ、硫酸ナトリウムにて飽和させた。この溶液中に 4 N 塩酸を滴加して p H 3 とし、クロロホルムにて分配し、蛍光性成分を抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣 (3 . 5 g) とジメチルアミノピリジン

(2 5 0 m g) および前記 (a) の化合物 (3 . 8 4 g) を加え、ジクロロメタン (2 0 m l) 、テトラヒドロフラン (1 0 m l) 、アセトニトリル (1 0 m l) の混合溶液中に溶解させた。この溶液中にジシクロヘキシルカルボジイミド (2 . 2 8 g) を加えて室温にて約 1 6 時間攪拌した。析出した結晶性固体を濾去し、濾液を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (C H C l ₃ : メタノール = 8 0 : 1 → 4 0 : 1) した。得られた精製物 (3 . 9 8 g) をエタノールに溶解させ、4 N 塩酸のジオキサン溶液

(3.0 ml) を加えて減圧濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解させ、エーテル中に滴加した。淡緑色蛍光性粉末を濾取し、減圧乾燥して、標題化合物を得た。

収量: 4.79 g

¹H-NMR (in d₆-DMSO): δ 9.23 (1H, broad)、8.59 & 8.36 (each 1H, each broad)、8.20 (1H, s)、8.13 (3H, m)、8.05 (1H, broad s)、7.80 (1H, s)、7.66 (2H, m)、7.44 (1H, broad)、4.50 (2H, broad s)、3.97 (2H, t)、3.01 (2H, q)、2.93 (6H, s)、2.56 (1H, m)、2.53 (2H, broad)、2.48 (3H, s)、2.11 (3H, s)、1.01 (6H, d)

(c) N - [(4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - ピリミジル) メチル] - N - [4 - [2 - [(5 - ジメチルアミノナフチルスルホニル) アミノ] プロピオニル] オキシ - 1 - メチル - 2 - [(イソブチリル) チオ] - 1 - ブテニル] ホルムアミド塩酸塩

化合物 C (2.7 g)、前記 (a) の化合物 (2.8 g) およびジメチルアミノピリジン (250 mg)、をテトラヒドロフラン (20 ml) およびジクロロメタン (20 ml) 中に懸濁させた。この溶液中にジシクロヘキシルカルボジイミド (1.77 g) を加えて溶解させ、

室温にて約 12 時間放置した。白色析出物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (CHCl_3 : アセトン = 10 : 1 にて展開後、 CHCl_3 : メタノール = 40 : 1 \rightarrow 35 : 1 にて溶出) した。得られた精製物 (2.78 g) をエタノール (50 ml) 中に溶解させ、1 N 塩酸 (4.0 ml) 加えて減圧濃縮した。得られた残渣に再度エタノールを加えて減圧濃縮し、黄白色の非晶質を得た。これにクロロホルムを加えて溶解させ、エーテル中に滴加した。析出した緑白色粉末を濾取し、減圧乾燥して、標題化合物を得た。

収量 : 2.60 g

^1H -NMR (in d_6 -DMSO) : δ 9.20 (1H, broad)、8.57 (1H, d)、8.46 & 8.27 (each 1H, each d)、8.17 (1H, s)、8.09 (1H, d)、8.04 (2H, broad)、7.81 (1H, s)、7.60 (2H, m)、7.26 (1H, d)、4.49 (2H, broad)、3.88-3.80 (3H, m)、3.76 (1H, m)、2.83 (6H, s)、2.58 (1H, m)、2.46 (3H, s)、2.37 (2H, broad)、2.10 (3H, s)、1.11 (3H, d)、1.02 (6H, d)

実施例 3 8

(a) N - [(4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - ピリミ
ジル) メチル] - N - [4 - ヒドロキシ - 1 - メチル -
2 - [(ピバロイル) チオ] - 1 - ブテニル] ホルムア
ミド

実施例 3 6 と同様の方法により合成した。

(b) N - [(4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - ピリミ
ジル) メチル] - N - [4 - [3 - [(5 - ジメチルア
ミノナフチルスルホニル) アミノ] プロピオニル] オキ
シ - 1 - メチル - 2 - [(ピバロイル) チオ] - 1 - ブ
テニル] ホルムアミド塩酸塩

化合物 B のナトリウム塩 (5 . 2 g) を水 (1 0 0 m l) 中に溶解させ、硫酸ナトリウムにて飽和させた。この溶液中に 4 N 塩酸を滴加して p H 3 とし、クロロホルムにて分配し、蛍光性成分を抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣 (3 . 6 0 g) にジメチルアミノピリジン (2 5 0 m g) および前記 (a) の化合物 (4 . 0 3 g) を加え、ジクロロメタン (3 0 m l) およびテトラヒドロフラン (1 5 m l) の混合溶液中に溶解させた。この溶液中にジシクロヘキシルカルボジイミド (2 . 4 g) を加えて室温にて約 1 4 時間攪拌した。析出した結晶性固体を濾去し、濾液を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製

(CHCl₃ : メタノール = 70 : 1 → 40 : 1) した。
得られた精製物 (5.08 g) をエタノールに溶解させ、
4 N 塩酸のジオキサン溶液 (1.9 ml) を加えて減圧
濃縮した。得られた残渣をクロロホルムに溶解させ、エ
ーテル中に滴加した。淡緑色蛍光性粉末を汙取し、減圧
乾燥して、標題化合物を得た。

収量 : 4.67 g

¹H - NMR (in d₆ - DMSO) : δ 9.27
(1 H, broad)、8.48 & 8.26 (each
1 H, each d)、8.19 (1 H, s)、
8.10 (1 H, dd)、8.06 (3 H, broad
m)、7.79 (1 H, s)、7.63 & 7.59
(each 1 H, each t)、7.28 (1 H,
d)、4.50 (2 H, broad)、3.96 (2 H,
t)、3.01 (2 H, q)、2.84 (6 H, s)、
2.46 (3 H, s)、2.41 (2 H, t)、2.1
2 (3 H, s)、1.06 (9 H, s)

(c) N - [(4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - ピリミ
ジル) メチル] - N - [4 - [3 - [(5 - ジメチルア
ミノナフチルスルホニル) アミノ] プロピオニル] オキ
シ - 1 - メチル - 2 - [(ピバロイル) チオ] - 1 - プ
テニル] ホルムアミド塩酸塩

前記 (a) の化合物 (3.8 g)、化合物 C (3.4
5 g) およびジメチルアミノピリジン (250 mg) を

テトラヒドロフラン (25 ml) およびジクロロメタン (15 ml) 中に懸濁させた。この溶液中にジシクロヘキシルカルボジイミド (2.3 g) を加えて溶解させ、室温にて約 11 時間放置した。白色析出物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (CHCl_3 : メタノール = 50 : 1 \rightarrow 40 : 1) した。得られた精製物 (4.65 g) をエタノール (100 ml) 中に溶解させ、1 N 塩酸 (6.9 ml) を加えて減圧濃縮した。得られた残渣に再度エタノールを加えて濃縮し、黄白色の非晶質を得た。これにクロロホルムを加えて溶解させ、エーテル中に滴加した。析出した緑白色粉末を濾取し、減圧乾燥して、標題化合物を得た。

収量 : 4.07 g

^1H -NMR (in d_6 -DMSO) : δ 9.24 (1H, broad)、8.58 (1H, d)、8.47 & 8.28 (each 1H, each d)、8.19 (1H, s)、8.09 (1H, dd)、8.06 (2H, broad)、7.81 (1H, s)、7.60 (2H, q)、7.28 (1H, d)、4.49 (2H, broad)、3.83 (2H, m)、3.75 (1H, m)、2.84 (6H, s)、2.46 (3H, s)、2.34 (2H, broad)、2.11 (3H, s)、1.10 (3H, d)、1.0

7 (9 H, s)

実施例 39

(a) N - [(4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - ピリミ
ジル) メチル] - N - [4 - ヒドロキシ - 1 - メチル -
2 - [(ベンゾイル) チオ] - 1 - ブテニル] ホルムア
ミド

実施例 36 と同様の方法により合成した。

(b) N - [(4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - ピリミ
ジル) メチル] - N - [4 - [3 - [(5 - ジメチルア
ミノナフチルスルホニル) アミノ] プロピオニル] オキ
シ - 1 - メチル - 2 - [(ベンゾイル) チオ] - 1 - ブ
テニル] ホルムアミド塩酸塩

化合物 B のナトリウム塩 (5.0 g) を水 (80 ml) 中に溶解させ、硫酸ナトリウムにて飽和させた。この溶液中に 4 N 塩酸を滴加して pH 3 とし、クロロホルムにて分配し、蛍光性成分を抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣 (3.5 g) とジメチルアミノピリジン (250 mg) および前記 (a) の化合物 (4.3 g) を加え、ジクロロメタン (15 ml) およびテトラヒドロフラン (15 ml) の混合溶液中に溶解させた。この溶液中にジシクロヘキシルカルボジイミド (2.27 g) を加えて室温にて約 16 時間攪拌した。析出した結晶性固体を濾去し、濾液を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィーにて精製（ CHCl_3 ：メタノール＝60：1→40：1）した。得られた精製物（2.82 g）をエタノールに溶解させ、4 N 塩酸のジオキサン溶液（1.1 ml）を加えて減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルムに溶解させ、エーテル中に滴加した。淡緑色蛍光性粉末を汙取し、減圧乾燥して、標題化合物を得た。

収量： 2.70 g

^1H -NMR（in d_6 -DMSO）： δ 9.14（1 H, broad）、8.48 & 8.27（each 1 H, each d）、8.20（1 H, s）、8.10（1 H, dd）、8.06（3 H, broad m）、7.92（1 H, s）、7.74－7.50（7 H, m）、7.28（1 H, d）、4.52（2 H, broad）、4.01（2 H, t）、3.01（2 H, q）、2.84（6 H, s）、2.66（2 H, broad）、2.40（2 H, t）、2.22 & 2.18（each 3 H, each s）

実施例 40

(a) N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - [2 - (2 - プロピル) ジチオ] エチル] アセトアミド

中間体 12（8.0 g）を蒸留水（50 ml）中に溶解させ、この溶液中に水酸化ナトリウム（2.8 g）を加えて溶解させた。この溶液中に 2 - プロピルチオ硫酸

ナトリウム (1.0 g) を粉末のまま加えて溶解させた。
析出した油状物質を酢酸エチルにて抽出し、これを無水
硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得ら
れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精
製し (CHCl₃ : メタノール = 50 : 1 → 30 : 1)
て、標題化合物を得た。

収量 : 4.2 g

¹H - NMR (in CDCl₃, 2 : 1 isomeric
mixture) : δ 3.78 (2H, m)、3.62 (2H,
m)、3.54 & 3.50 (1.33 & 0.67 H,
each t)、3.21 (1H, t)、3.03 (1
H, m)、2.91 & 2.81 (0.67 & 1.33 H,
each t)、2.18 & 2.15 (2 & 1 H, each
s)、1.33 (6H, d)

(b) N - [2 - [2 - [(5 - ジメチルアミノナフ
チルスルホニル) アミノ] エチルアミノカルボニルオキ
シ] エチル] - N - [2 - [(2 - プロピル) ジチオ]
エチル] アセトアミド塩酸塩

前記 (a) の化合物 (2.0 g) をテトラヒドロフラ
ン (15 ml) 中に溶解させ、カルボニルジイミダゾー
ル (1.54 g) を粉末のまま加えて 40℃ 水浴中でこ
れを溶解させた (約 5 分間)。この溶液中に化合物 A

(2.9 g) を加えて室温で約 15 時間攪拌した。不溶
物を濾去して濾液を減圧濃縮して、得られた残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した

(CHCl_3 : メタノール = 6.0 : 1 \rightarrow 40 : 1)。得られた蛍光黄緑色の残渣 (3.76 g) にクロロホルム (50 ml) を加えてこれを溶解させ、4 N 塩酸のジオキサン溶液 (1.7 ml) を加えて減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルムに溶解させ、エーテル (200 ml) 中にこれを滴加した。得られた白色粉末性固体を汙取し、減圧乾燥させて、標題化合物を得た。

収量 : 3.64 g

^1H -NMR (in d_6 -DMSO, 1:1 isomeric mixture) : δ 8.47, 8.27 & 8.09 (each 1H, each d), 7.98 (1H, broad t), 7.61 (2H, m), 7.26 (1H, d), 7.16 & 7.09 (each 0.5H, each broad t), 4.01 & 3.95 (each 1H, each t), 3.53 - 3.37 (4H, m), 3.04 (1H, m), 2.97 (2H, m), 2.87 - 2.76 (10H, m), 2.01 & 1.96 (each 1.5H, each s), 1.22 (6H, dd)

実施例 41

(a) N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - [2 - [2 - (tert - ブチルオキシカルボニルアミノ) プロピオニルチオ] ビニル] ホルムアミド

水酸化ナトリウム (2.4 g) を蒸留水 (60 ml) 中

に溶解させ、この溶液中に中間体 2 (6.3 g) を加えて溶解させた。N - B o c - L - アラニンと N - ヒドロキシこはく酸イミドとから得られる活性エステル (6.3 g、ノバビオケム社製、コード番号 04 - 12 - 0003) をアセトン (15 ml) およびメタノール (15 ml) の混合液に溶解させ、この溶液を氷冷した上記中間体溶液中に加えた。両溶液を混合して得られた溶液は pH 約 7 を示した。この溶液にクロロホルムを加えて分配し、得られたクロロホルム層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた。このクロロホルム層を減圧濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、標題化合物を得た。

収量 : 6.72 g

NMR (in CDCl₃, 3 : 1 isomeric mixture)
 : δ 8.33 (0.75 H, s)、8.11 (0.25 H, s)、6.29 (0.25 H, d), 6.49 (0.75 H, d), 6.21 (0.75 H, d), 6.25 (0.25 H, d), 4.91 (1 H, broad), 4.39 (1 H, m), 3.76 (4 H, m), 1.47 (9 h, s), 1.41 (3 H, d)

実施例 42

(a) N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - [2 - [N - (tert - ブチルオキシカルボニル - 2 - ピロリジル) カルボニルチオ] ビニル] ホルムアミド

水酸化ナトリウム (3.2 g) を蒸留水 (60 ml) 中に溶解させ、この溶液中に中間体 2 (8.4 g) を加えて溶解させた。N - B o c - L - プロリンと N - ヒドロキシこはく酸イミドとから得られる活性エステル (12.5 g、ノバイビオケシム社製、コード番号 04 - 12 - 0076) をアセトニトリル (40 ml) およびメタノール (30 ml) の混合液に溶解させ、この溶液を、メタノール (20 ml) およびアセトニトリル (20 ml) を加えて氷冷した上記中間体溶液中に加えた。両溶液を混合して得られた溶液は pH 約 7 を示した。この溶液にクロロホルムを加えて分配し、得られたクロロホルム層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた。このクロロホルム層を減圧濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ : MeOH = 80 : 1 → 40 : 1) にて精製することにより、標題化合物を得た。

収量 : 8.47 g

NMR (in CDCl₃, 3 : 1 isomeric mixture)
: δ 8.33 (0.75 H, d)、8.10 (0.25 H, d)、6.94 (0.25 H, q), 6.48 (0.75 H, t), 6.27 (0.5 H, d), 6.16 (0.38 H, d), 6.02 (0.12 H, d), 4.46 (1 H, m), 3.76 (4 H, m), 3.56 (2 H, m), 2.24 (1 H, m), 2.06 (1 H, m), 1.94 (2 H, m), 1.46 (9 H, d)

(b) N - [2 - [2 - [(5 - ジメチルアミノナフチル
スルホニル) アミノ] プロピオニルオキシ] エチル]
- N - [2 - [(N - tert - ブチルオキシカルボニル -
2 - ピロリジル) カルボニルチオ] ビニル] ホルムアミ
ド

化合物 C (2 . 6 g) と前記 (a) の化合物 (2 . 8 g) およびジメチルアミノピリジン (3 0 0 mg) をテトラヒドロフラン (4 0 ml) 中に溶解させた。この溶液中にジシクロヘキシルカルボジイミド (1 . 8 g) を加えて溶解させ、室温で約 1 5 時間攪拌した。白色析出物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C H C l ₃ : A c e t o n e = 1 0 : 1 → 1 0 : 1 . 5) にて精製した。

収量 : 2 . 6 0 g

NMR (i n C D C l ₃ , 5 : 1 isomeric mixture)
: δ 8 . 5 5 (1 H , d) , 8 . 2 9 (1 H , d) , 8 .
1 8 (0 . 8 3 H , d) , 7 . 9 0 (0 . 1 7 H , b r o a d) , 7 . 5 8 (1 H , m) , 7 . 5 2 (1 H , m) ,
7 . 1 9 (1 H , d) , 6 . 7 7 (0 . 1 7 H , t) ,
6 . 2 4 (1 . 7 H , m) , 6 . 1 8 (0 . 1 7 H , d)
, 5 . 5 5 (1 H , m) , 4 . 4 5 (1 H , m) , 4 .
0 3 - 3 . 8 6 (3 H , m) , 3 . 7 - 3 . 4 (4 H ,
m) , 2 . 8 9 (6 H , s) , 2 . 2 3 (1 H , m) ,
2 . 0 3 (1 H , m) , 1 . 9 3 (2 H , m) , 1 . 4

4 (9 H , d) , 1 . 2 5 (3 H , d)

以上実施例 1 ～ 4 2 の化合物の構造を次の表 1 および 2 にまとめて示す。なお、表中 “dimer” とはジスルフィド結合を中心として対称となる化合物を意味する。

表1

实施例	R1	R2	R3	R4	R5
1(a)	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-SCH ₂ CH ₃
2	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-SCH ₂ CH ₂ CH ₃
3	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-SCH(CH ₃) ₂
4	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-SCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
5	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-H	-H	-SCH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃
6	-CH ₂ CH ₂ -COOH	-H	-H	-H	-SCH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃
7	-CH ₂ CH ₂ -OH	-CH ₃	-H	-H	-SCH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃
8	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-CH ₃	-H	-SCH(CH ₃) ₂
9	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-CH ₃	-H	-SCH(CH ₃) ₂
10	-CH ₂ CH ₂ -OH	-CH ₃	-H	-CH ₃	dimer
11	-CH ₂ CH ₂ -OH	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-SCH(CH ₃) ₂
12	-CH ₂ CH ₂ NHBoc	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-SCH(CH ₃) ₂
13	-CH ₂ CH ₂ NHBoc	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-SCH ₂ CH ₂ CH ₃
14	-CH ₂ CH ₂ NHBoc	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-SCH(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂
15	-CH ₂ CH ₂ NHBoc	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-SCH(CH ₃)CH ₃
16	-CH ₂ CH ₂ NHBoc	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-S(CH ₂) ₄ CH ₃
17	-CH ₂ CH ₂ NHBoc	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-SCH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃
18	-CH ₂ CH ₂ NHBoc	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-SCH(CH ₂ CH ₃) ₂
19	-CH ₂ CH ₂ NHBoc	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-SC ₆ H ₁₁
20	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-SC ₁₂ H ₂₅
			-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-SCH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃

表2

実施例	R1	R2	R3	R4	R5
21	-CH ₂ CH ₂ NC ₄ H ₈	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-SCH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃
22	-CH ₂ CH ₂ NHBoc	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	dimer
23	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-H	-H	-SCH(CH ₃) ₂
24	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-H	-H	-COCH(CH ₃) ₂
25	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-H	-H	-COC(CH ₃) ₃
26	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-H	-H	-CO-C ₆ H ₅
27	-CH ₂ CH(CH ₃)OH	-CH ₃	-H	-H	-COC(CH ₃) ₃
28	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-COC(CH ₃) ₃
29	-CH ₂ -C ₅ H ₆ N ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-S-CH ₂ -C ₄ H ₇ O
30	-CH ₂ -C ₅ H ₆ N ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-SCH(CH ₃) ₂
31	-CH ₂ -C ₅ H ₆ N ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-SCH ₂ CH ₂ CH ₃
32	-CH ₂ -C ₅ H ₆ N ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-SCH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃
33	-CH ₂ -C ₅ H ₆ N ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-SCH(CH ₃) ₂
34	-CH ₂ -C ₅ H ₆ N ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-S(CH ₂) ₄ CH ₃
35	-CH ₂ -C ₅ H ₆ N ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-S-CH ₂ -CH=CH ₂
36	-CH ₂ -C ₅ H ₆ N ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-CO-CH ₂ CH ₂ CH ₃
37	-CH ₂ -C ₅ H ₆ N ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-CO-CH(CH ₃) ₂
38	-CH ₂ -C ₅ H ₆ N ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-CO-C(CH ₃) ₃
39	-CH ₂ -C ₅ H ₆ N ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-CO-C ₆ H ₅
40*	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-H	-H	-SCH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃
41	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-H	-H	-CO-CH(CH ₃)-NH-Boc
42	-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-H	-H	-CO-C ₄ H ₇ N-Boc

*: 実施例40の化合物はR²とR³とが結合している炭素原子間の結合が単結合であり、他の化合物では二重結合を表す。

体内動態試験 1

本発明による化合物群の脳内移行性および脳内滞留性を次のように評価した。

まず、実施例 3 (b)、実施例 30 (b)、実施例 29 (b) および実施例 35 (b) の化合物の水溶液を、化合物 D であって Boc およびピバロイル基が脱保護されている化合物 (DOPA と略す) 換算で、5 mg / kg の投与量で SD 系ラットの大腿部静脈より投与し、一定時間後に腹部大動脈より採血し、その後直ちに全脳の採取を行った。ラットは各ポイントで 3 匹で実施した。

採取した全脳内の DOPA 濃度を「新生化学実験講座、第 11 巻、神経生化学、p 289 - 290 (日本生化学会編、東京化学同人発行、1990 年)」に準じた方法で分析した。また、対照として化合物 D の脱 Boc および DOPA を同様に投与し、DOPA 濃度の分析を行った。

脳内の DOPA 濃度は第 1 図に、また血漿中の DOPA 濃度は第 2 図に示される通りであった。これらの図より、本発明による化合物によって DOPA が脳内に移行され、かつ、脳内で滞留することが分かる。

さらに脳内の DOPA の濃度下面積 (AUC) を次の表にしめす。

脳内DOPAの濃度下面積 (ACU) (ng・min/g)

時 間	実施例	実施例	実施例	実施例	DOAP	化合物D
(時)	3 (a)	30 (b)	35 (b)	29 (b)		の脱B o c
0-4	82476		10626	7151	6035	3277
0-2		34595		6659	6035	3169

体内動態試験 2

実施例 3 1 (b) および実施例 3 2 (b) の化合物 (いずれも化合物 A を担持する)、実施例 3 4 (b) および実施例 3 8 (b) の化合物 (いずれも化合物 B を担持する)、ならびに、実施例 3 2 (d) および実施例 3 8 (c) の化合物 (いずれも化合物 C を担持する) を、生理食塩水に溶かして、 $30 \mu\text{mol} / \text{ml}$ の溶液を調製した (なお、生理食塩水のみで溶解しにくいものについては、ジメチルスルホキシド、プロピレングリコールまたはヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンを添加して溶解した)。いずれも $0.45 \mu\text{m}$ のフィルターで濾過して下記の実験に用いた。

各化合物 $30 \mu\text{mol} / \text{kg}$ の投与量で、上記溶液をSD系雄性ラット (6~8週令、 $200 \sim 300 \text{g}$) に大腿部静脈より投与し、一定時間後腹部大動脈よりヘパリン存在下で採血し、その後頭蓋部分より大脳、小脳および脳幹を含む全脳を摘出した。全血液は直ちに氷冷後遠心分離 (3000rpm 、10分間) した後、血漿を

分取し、 -20°C で凍結保存した。また、全脳は生理食塩水で洗浄した後、 -20°C で凍結保存した。なお、投与および解剖はエーテル麻酔下で行った。

測定試料の調製は次のように行った。

まず、血漿 1 ml を攪拌した後、アセトニトリル (1.5 ml) および 7% (w/v) 過塩素酸 0.1 ml を加えて攪拌し、 30 分間静置した。その後、遠心分離 ($488,000\times g$ 、 45 分間) して、上澄を得て、これを測定試料とした。

脳は解凍後、秤量し、ホモゲナイズ (20000 rpm 、 1 分間) した。それに、 7% (w/v) 過塩素酸アセトニトリル溶液 (秤量した脳の重量 $\times 5/2\text{ ml}$) を添加し、ホモゲナイズ (20000 rpm 、 1 分間) した。 30 分間静置した後、遠心分離 ($12,100\times g$ 、 45 分間) して上澄を採取した。その上澄をさらに遠心分離 ($488,000\times g$ 、 45 分間) して、上澄を得て、これを測定試料とした。

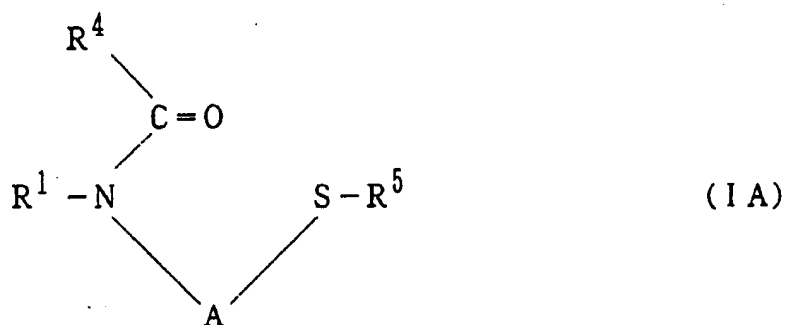
上記のようにして得た測定試料の他に、本発明による化合物を投与していない固体より採取した全血漿および全脳についても同様にして測定試料を調製したが、内部標準溶液をそれぞれ 1 ml 、秤量した脳の重量 $\times 5/2\text{ ml}$ ずつ添加した。

以上のようにして得た測定試料を、蛍光検出器を用いた高速液体クロマトグラフ法によって、蛍光物質 (すな

わち、化合物 A ～ C) を分離定量し、その濃度を内部標準溶液を添加した標準溶液を検量線とし、その濃度を求めた。

その結果は第 3 図 ～ 第 5 図に示される通りである。これらの図から明らかなように、本発明による化合物によって化合物 A ～ C が脳内に移行され、かつ、脳内で滞留することが分かる。

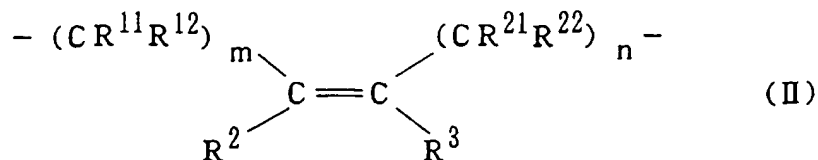
1. 下記的一般式 (I A) で表される化合物およびその塩。



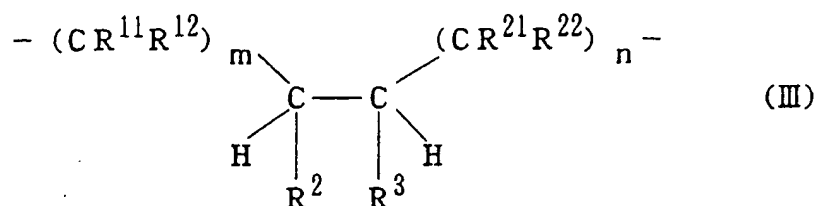
[上記式中、

R^1 は、アルキル基またはアルケニル基を表し、ここでこのアルキル基またはアルケニル基の1以上の水素原子は、エステル化またはエーテル化またはカルバメート化されていてもよい水酸基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、アシル化されていてもよいアミノ基および環状化合物残基（但し、4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジル基を除く）からなる群から選択される基で置換されていてもよく、

A は、下記基：



または



(上記基中、

R^2 および R^3 は、独立してそれぞれ水素原子、アルキル基またはアルケニル基を表し、ここでこのアルキル基またはアルケニル基の1以上の水素原子は、エステル化またはエーテル化またはカルバメート化されていてもよい水酸基、エステル化またはアミドされていてもよいカルボキシル基、アシル化されていてもよいアミノ基および環状化合物残基からなる群から選択される基で置換されていてもよく、

m および n は0または1を表すが、ただし m および n は同時に1を表すことはなく、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} および R^{22} は、独立してそれぞれ水素原子、アルキル基またはアルケニル基を表し、ここでこのアルキル基またはアルケニル基の1以上の水素原子は、エステル化またはエーテル化またはカルバメート化されていてもよい水酸基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、アシル化されていても

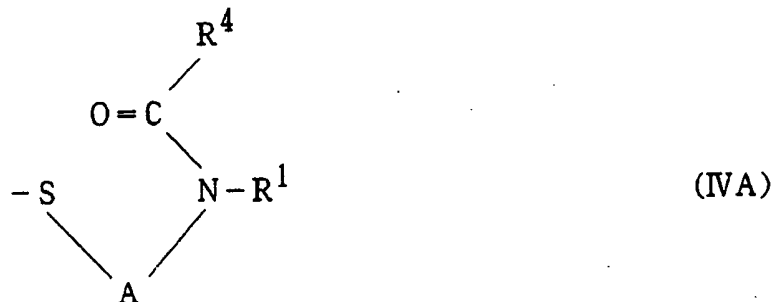
よいアミノ基および環状化合物残基からなる群から選択される基で置換されていてもよい)

を表し、

R^4 は、水素原子またはアルキル基を表し、

R^5 は、アミノ酸残基または基 $-X-Y$ (ここで、 X は硫黄原子またはカルボニル基を表し、 Y は置換されていてもよいアルキル基またはアルケニル基またはアルコキシ基もしくは環状化合物残基を表す) または下記基

(IV) :



(上記基中、 R^1 、 R^4 および A は前記と同義である) を表す。]

2. R^1 、 R^2 および R^3 が独立してそれぞれ、水酸基、アミノ基で置換されていてもよいアルキルカルボニルオキシ基、アルコキシル基、アミノ酸残基、カルボキシル基、アルキルオキシカルボニル基、アミノ基、アルキルオキシカルボニルアミノ基、フェニル基、ナフチル基、シクロアルキル基、ならびに、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を2個まで含

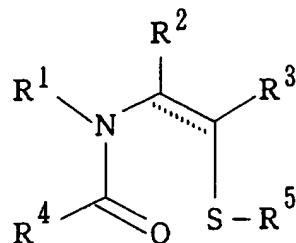
んでなり他の環と融合していてもよい5または6員複素芳香環からなる群から選択される基で置換されたアルキルまたはアルケニル基またはアルコキシ基を表し、

ただし、 R^1 、 R^2 および R^3 の炭素数の合計は20を越えず、

m および n はともに0を表し、

Y がアミノ基、 $C_1 \sim 7$ アルキルオキシカルボニルアミノ基、および、酸素原子または硫黄原子を1個含んでなる5員または6員複素飽和環、 $C_5 \sim 7$ シクロアルキル基からなる群から選択される基で置換された $C_1 \sim 8$ アルキル基または $C_2 \sim 8$ アルケニル基または $C_1 \sim 8$ アルコキシ基、もしくは、フェニル基、ナフチル基、窒素原子を1個含んでなる5または6員複素飽和環を表す、請求項1記載の化合物およびその塩。

3. 下記的一般式 (I a) で表わされる化合物およびその塩。



(I a)

(式中、

R^1 は、水酸基、カルボキシ基、アミノ基（このアミノ基は $C_1 \sim 6$ アルキル基で置換されていてもよい）または 5～7 員の複素飽和環で置換されていてもよい

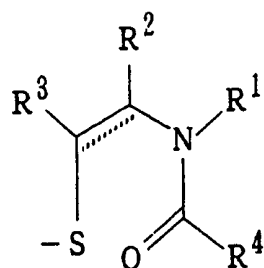
$C_1 \sim 6$ アルキル基を表し、

R^2 は水素原子または $C_1 \sim 6$ アルキル基を表し、

R^3 は水素原子、または水酸基で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル基を表し、

R^4 は水素原子または $C_1 \sim 6$ アルキル基を表し、

R^5 はアミノ酸残基または基 $-S-R^6$ または基 $-CO-R^6$ （ここで、 R^6 は 5～7 員の複素飽和環で置換されていてもよい $C_1 \sim 14$ アルキル基、 $C_2 \sim 6$ アルケニル基、アリール基または 5～7 員の飽和環を表す）、を表わすか、または、下記の式 (IVa) で表わされる基：



(IVa)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記と同じ意味を表す)

を表し、

..... は単結合または二重結合を表し、

但し、 R^1 、 R^3 および R^5 の少なくとも1つの基は水酸基、カルボキシル基またはアミノ基を有する）。

4. R^1 が水酸基、カルボキシル基、アミノ基（このアミノ基は $C_1 \sim 4$ アルキル基で置換されていてもよい）または5～7員の複素飽和環で置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル基を表し、

R^2 が水素原子または $C_1 \sim 4$ アルキル基を表し、

R^3 が水素原子、または水酸基で置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル基を表し、

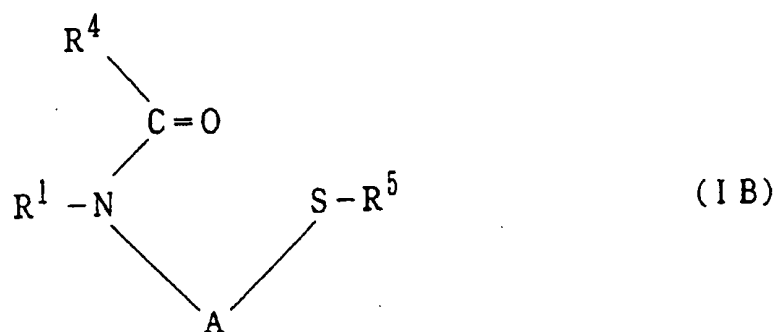
R^4 が水素原子または $C_1 \sim 4$ アルキル基を表し、

R^5 がアラニン残基またはプロリン残基もしくは基- $S-R^6$ または基- $CO-R^6$ （ここで、 R^6 が5～7員の複素飽和環で置換されていてもよい $C_1 \sim 14$ アルキル基、 $C_2 \sim 4$ アルケニル基、フェニル基またはシクロヘキシル環を表す）、

を表わすか、または、前記の式（IV a）で表わされる基

（基中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が式（I a）中の R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 と同一の基を表す）を表す、請求項3記載の化合物。

5. 薬物担体として用いられる、下記の一般式（I B）で表される化合物およびその塩



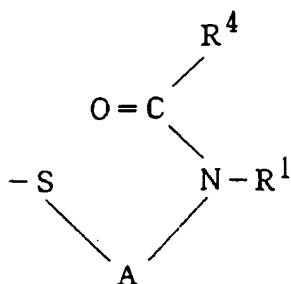
[上記式中、

R^1 は、アルキル基またはアルケニル基を表し、ここでこのアルキル基またはアルケニル基の 1 以上の水素原子は、エステル化またはエーテル化またはカルバメート化されていてもよい水酸基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、アシル化されていてもよいアミノ基および環状化合物残基からなる群から選択される基で置換されていてもよく、

A は、請求項 1 で定義したものと同一意味を表し、

R^4 は、水素原子またはアルキル基を表し、

R^5 は、アミノ酸残基または基 $-X-Y$ (ここで、X は硫黄原子またはカルボニル基を表し、Y は置換されていてもよいアルキル基またはアルケニル基もしくは環状化合物残基を表す) または下記基 (IVB) :



(IVB)

(上記基中、 R^1 、 R^4 および A は前記と同義である) を表す。]

6. R^1 、 R^2 および R^3 が独立してそれぞれ、水酸基、アミノ基で置換されていてもよいアルキルカルボニルオキシ基、アルコキシ基、アミノ酸残基、カルボキシ基、アルキルオキシカルボニル基、アミノ基、アルキルオキシカルボニルアミノ基、フェニル基、ナフチル基、シクロアルキル基、ならびに、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を2個まで含んでなり、他の環と融合していてもよく、さらにアルキル基および／またはアミノ基で置換されていてもよい5または6員複素芳香環からなる群から選択される基で置換されたアルキルまたはアルケニル基を表し、

ただし、 R^1 、 R^2 および R^3 の炭素数の合計は20を越えず、

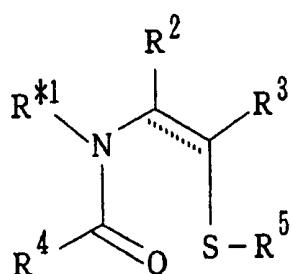
m および n はともに0を表し、

Y がアミノ基、アルキルオキシカルボニルアミノ基、

および、酸素原子または硫黄原子を１個含む５員または６員複素飽和環、 $C_5 \sim 7$ シクロアルキル基からなる群から選択される基で置換された $C_1 \sim 8$ アルキル基または $C_2 \sim 8$ アルケニル基、もしくは、フェニル基、ナフチル基、窒素原子を１個含む５または６員複素飽和環を表す、薬物担体として用いられる請求項５記載の脳内滞留性薬物担体。

７． 薬物担体として用いられる、下記の一般式

(I b) で表わされる化合物およびその塩。



(I b)

(式中、

R^{*1} は、請求項１で定義した R^1 と同じ意味を表わすか、または、

$C_1 \sim 4$ アルキルまたはアミノ基で置換されていてもよい窒素原子を一個または二個含んでなる５または６員の複素芳香環で置換された $C_1 \sim 6$ アルキル基を表し、

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は請求項１で定義したものと同一意味を表し、 R^3 および R^5 の少なくとも１つ

の基は水酸基、カルボキシル基またはアミノ基を有する)

8. R^1 が水酸基、カルボキシル基、アミノ基 (このアミノ基は $C_1 \sim 4$ アルキル基で置換されていてもよい) または 5 ~ 7 員の複素飽和環で置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル基を表し、

R^2 が水素原子または $C_1 \sim 4$ アルキル基を表し、

R^3 が水素原子、または水酸基で置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル基を表し、

R^4 が水素原子または $C_1 \sim 4$ アルキル基を表し、

R^5 がアラニン残基またはプロリン残基もしくは基 - $S - R^6$ または基 - $CO - R^6$ (ここで、 R^6 が 5 ~ 7 員の複素飽和環で置換されていてもよい

$C_1 \sim 14$ アルキル基、 $C_2 \sim 4$ アルケニル基、フェニル基またはシクロヘキシル環を表す)、

を表わすか、または、前記の式 (IV a) で表わされる基

(基中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が式 (I a) 中の R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 と同一の基を表す) を表す、請求項 7 に記載の薬物担体として用いられる化合物。

9. 請求項 7 記載の化合物に薬物を担持させ、その化合物をヒトを含む哺乳類に投与することを含んでなる、薬物をその個体の脳内に導入し、滞留させる方法。

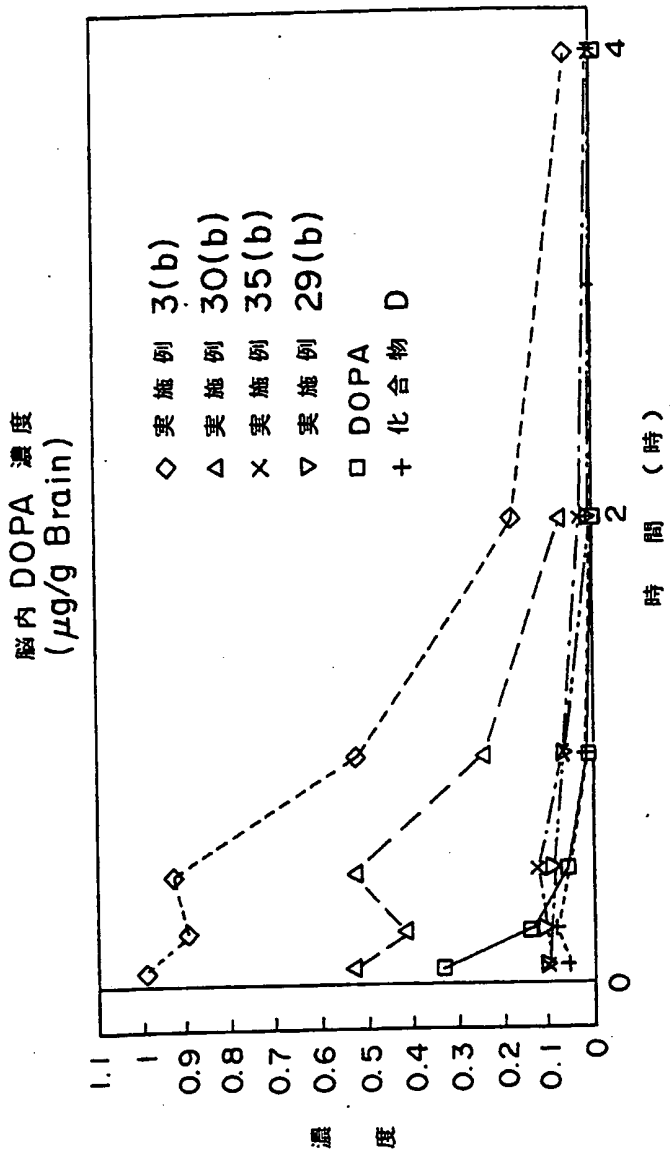


FIG. 1

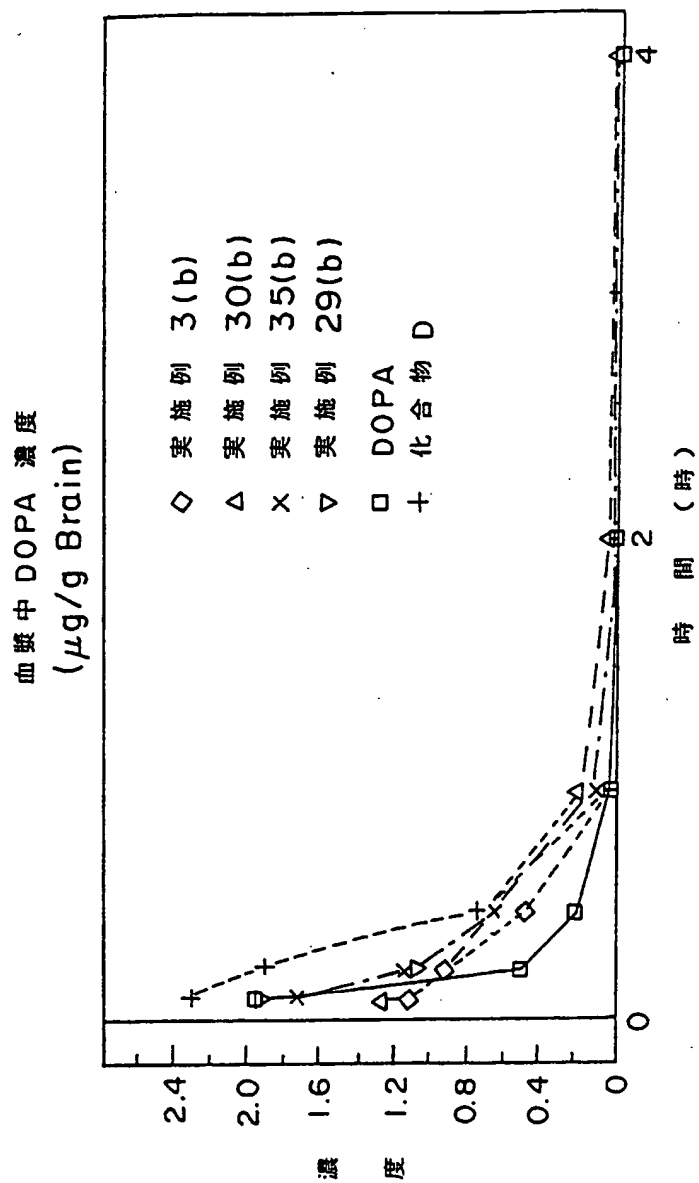


FIG. 2

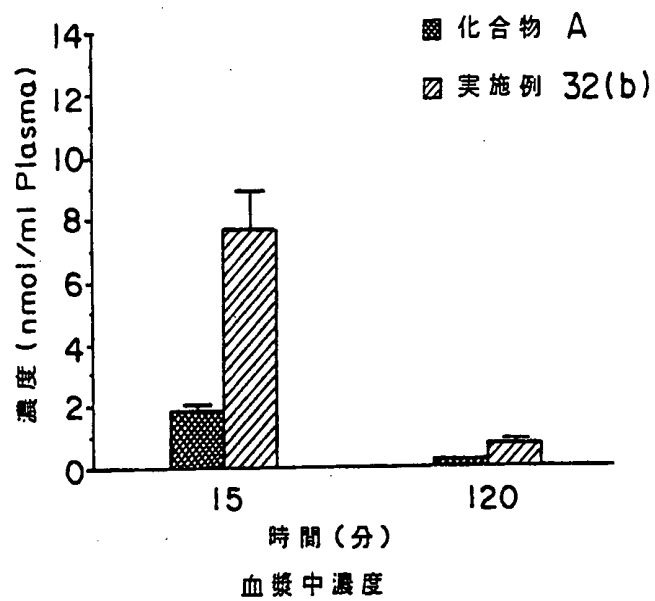


FIG. 3A

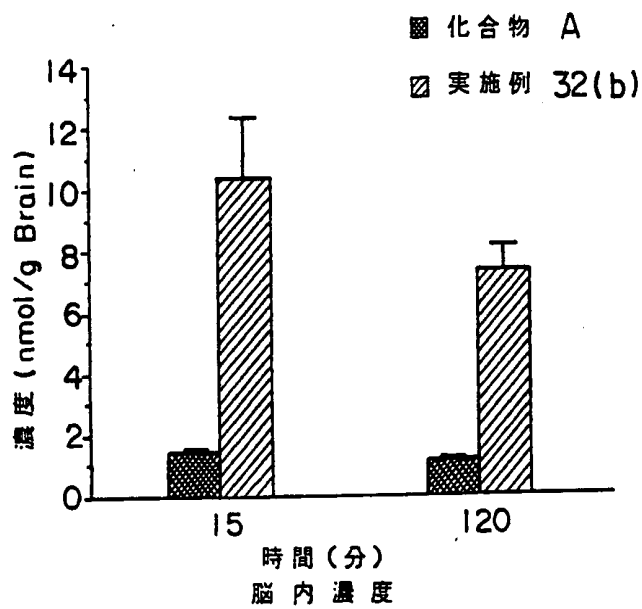


FIG. 3B

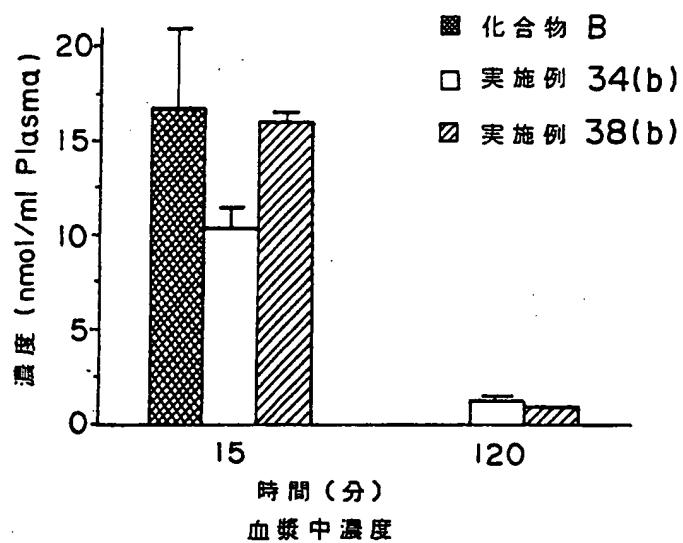


FIG. 4A

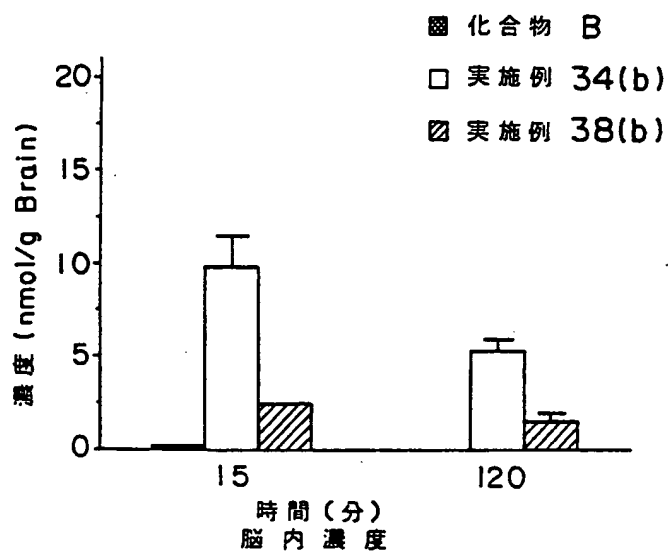


FIG. 4B

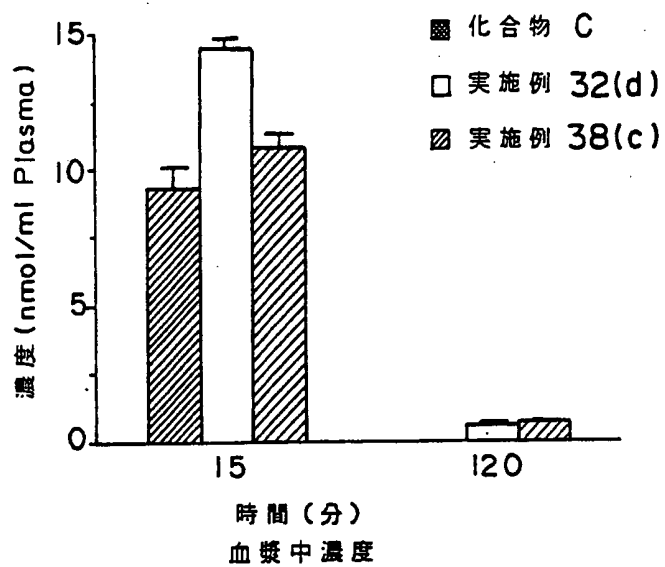


FIG. 5A

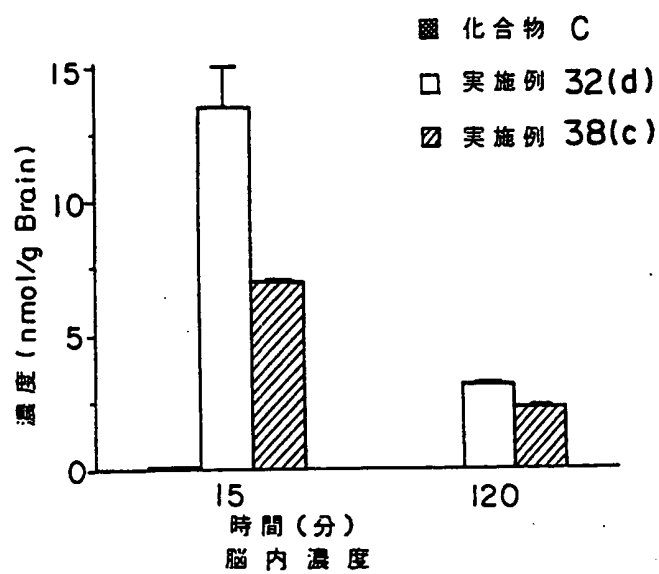


FIG. 5B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01075

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07C323/41, C07D239/42, C07D405/12,
A61K47/20, A61K47/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07C323/39-C07C323/67, C07D239/00-C07D239/96,
C07D405/12, A61K47/20-A61K47/22

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P	JP, A, 5-134347 (Minnesota Mining & Mfg. Co.), May 28, 1993 (28. 05. 93), & EP, A1, 509253 & US, A, 5212056	1-4
X	JP, A, 1-319466 (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), December 25, 1989 (25. 12. 89), (Family: none)	1-9
X	JP, A, 2-19365 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), January 23, 1990 (23. 01. 90), (Family: none)	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"T" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

September 30, 1993 (30. 09. 93)

Date of mailing of the international search report

October 19, 1993 (19. 10. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁸ C07C323/41, C07D239/42, C07D405/12, A61K47/20, A61K47/22		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁸ C07C323/39-C07C323/67, C07D239/00-C07D239/96, C07D405/12, A61K47/20-A61K47/22		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P	JP.A.5-134347 (ミネソタ マイニング アンド マニユフ アクチャリング カンパニー) 28. 5月. 1993 (28. 05. 93) &EP.A.1.509253&US.A.5212056	1-4
X	JP.A.1-319466 (日本ケミファ株式会社) 25. 12月. 1989 (25. 12. 89). (ファミリーなし)	1-9
X	JP.A.2-19365 (武田薬品工業株式会社)	1-4
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日 の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため に引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規 性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性 がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 30. 09. 93		国際調査報告の発送日 19.10.93
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 塚 中 哲 雄 電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	23. 1月. 1990 (23. 01. 90). (ファミリーなし)	

THIS PAGE BLANK (USPTO)